



TITLE:

京都大学再生医科学研究所年報 1998

AUTHOR(S):

CITATION:

京都大学再生医科学研究所年報 1998. 京都大学再生医科学研究所年報
1999, 1

ISSUE DATE:

1999-03-30

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/50571>

RIGHT:

ISSN 1344-8145

京都大学

再生医科学研究所年報

第1巻

1998

(平成10年度)

Annual Report of the Institute for Frontier Medical Sciences
Kyoto University

目 次

1. 巻頭言	1
2. 京都大学再生医科学研究所概要	
2-1 沿革	2
2-2 職員数等	2
(1) 職員	2
(2) 大学院生・研究生・研修員	2
2-3 組織図	3
3. 研究分野研究概要と研究業績	
生体機能学研究部門	
細胞機能調節学分野	4
生体微細構造学分野	10
生体機能調節学分野	13
シミュレーション医工学分野	16
生体組織工学研究部門	
生体分子設計学分野	26
生体材料学分野	29
組織修復材料学分野	38
再生統御学研究部門	
発生分化研究分野	40
再生誘導研究分野	43
再生増殖制御学分野	48
再生免疫学分野	51
生体システム医工学研究部門	
医用システム工学分野	55
生体機械工学分野	59
生体システム制御学分野	62
再生医学応用研究部門	
組織再生応用分野	69
器官形成応用分野	76
臓器再建応用分野	81
附属再生実験動物施設	86
4. 学術集会	
4-1 研究発表会	89
4-2 セミナー	90
4-3 学術講演会・シンポジウム・研究会	91
5. 協議員・教職員名簿	99

1. 巻頭言

平成10年4月「21世紀の新しい医療の創造をめざす」という大きい命題をもって本研究所が誕生した。20世紀で発展した分子生物学により、生体機能とその制御機構、またその異常によって生ずる疾患についての物質レベルでの膨大な知見が蓄積されることにより、多くの病気の原因が明らかにされた。しかし、原因物質に対する処置の方法が解明されていないうえ、疾患の発症は少数の分子の異常から起こったとしても、臨床的な病像を呈する時期にはすでに広範な組織、臓器の障害へと進展しており、基礎的研究が必ずしも臨床の治療にはフィードバックされていない。そのため、組織、臓器そのものを置換する組織移植、臓器移植、あるいは補助手段としての人工臓器の研究が先行し現在に至っている。

他人からの臓器移植に関する問題（免疫抑制剤の使用、生死感の違い、臓器分配決定基準の難しさなど）は、今さら云うまでもなく医学的、社会的に解決されつつあるが、臓器不足は世界的な問題で、その解決のため異種移植の研究も盛んに行われるようになった。人工臓器としてもなお研究進行中のものが殆どである。

このような背景から、21世紀の課題、即ち本研究所の課題は、疾患により侵された臓器や組織を、自己組織の一部から再生により新たにつくり出された組織と入れかえるという構想の再生医学の開発にある。現在、ヒト組織の構築に関わる分子機構の研究が飛躍的に進歩し、試験管内で幹細胞、未分化細胞から分化細胞への誘導が可能となりつつある。しかし、高次形態構築が必要な臓器を試験管内で構築するところまでは至っていない。しかし、時まさにtissue engineeringの時代を迎えており、人工材料の開発から出発した工学的視点の導入によりこの点も飛躍的に発展するものと期待される。

従って、再生医科学研究所の使命は要約すると、基礎生物医学的研究によりヒト幹細胞の同定と分化、増殖のメカニズムの解明と実施に加えて、生体の複雑系を念頭に入れ、工学的技術と手法を導入し、再生増殖の場を生体内に組み込み、臨床応用をめざした基盤研究を構築するところにある。

このような壮大な夢をもつての出発のため、本研究所“再生医科学”の英語名を単に“Regeneration”という単純な語でなく、未来への夢を託し“Insutitute for Frontier Medical Sciences”とした。しかし、外国の人からは内容が不明であるとの意見も聴かされている。

研究所としては、医学研究科、工学研究科、理学研究科、農学研究科との兼担分野の導入により、人事の交流、学生の参入など研究所の長期的な活性化、一部任期制の導入による時限プロジェクト研究の実現、民間研究機関および企業との連携を強化し、共同研究支援センター的役割を果たしたいと考えている。現在なお、研究内容についての評価委員会、倫理委員会など諸委員会の準備中である。未来の医学への貢献をめざすと共に、ヒト生命倫理に関する慎重なとりくみを念頭において研究所の充実を図りたい。

平成11年3月

所長 山岡義生

2. 京都大学再生医科学研究所概要

2-1 沿 革

本研究所は、平成10年4月9日に設置された。その前身である胸部疾患研究所は、昭和16年3月に「結核の予防及び治療」を主軸とする結核研究所として設置され、昭和42年6月には結核胸部疾患研究所に名称変更、さらに昭和63年4月には「胸部疾患に関する学理及びその応用の研究」を目的とした胸部疾患研究所への全面改組が行われたが、胸部疾患に関する研究・治療を取り巻く社会的要請の変化から、胸部疾患研究所は57年間にわたる使命を終え、平成10年度より、同研究所基礎系分野及び臨床系分野の一部を人工臓器の研究・開発に関して顕著な業績を挙げて来た生体医療工学研究センターと統合し、さらに実地臨床医学を行う医学研究科との協力により、「生体組織及び臓器の再生に関する学理及びその応用の研究」を目的とする再生医科学研究所に改組・転換された。

改組・転換に伴い、胸部疾患研究所の臨床系分野の一部と研究所附属病院は、大学院医学研究科・医学部並びに医学部附属病院へそれぞれ引き継がれた。

本研究所は、生体機能学、生体組織工学、再生統御学、生体システム医工学、再生医学応用の5大研究部門（19研究分野、3客員分野）と附属再生実験動物施設で組織され、疾患によって侵された臓器や組織を自己組織の再生過程を通じて構築された新たな組織と入れ換える再生医科学の開発を目指している。

2-2 職 員 数 等

(1) 職 員 （平成11年3月1日現在）

区 分	教 授	助 教 授	助 手	計
定 員	18 (2) 〈1〉	17 (1)	5	40 (3) 〈1〉

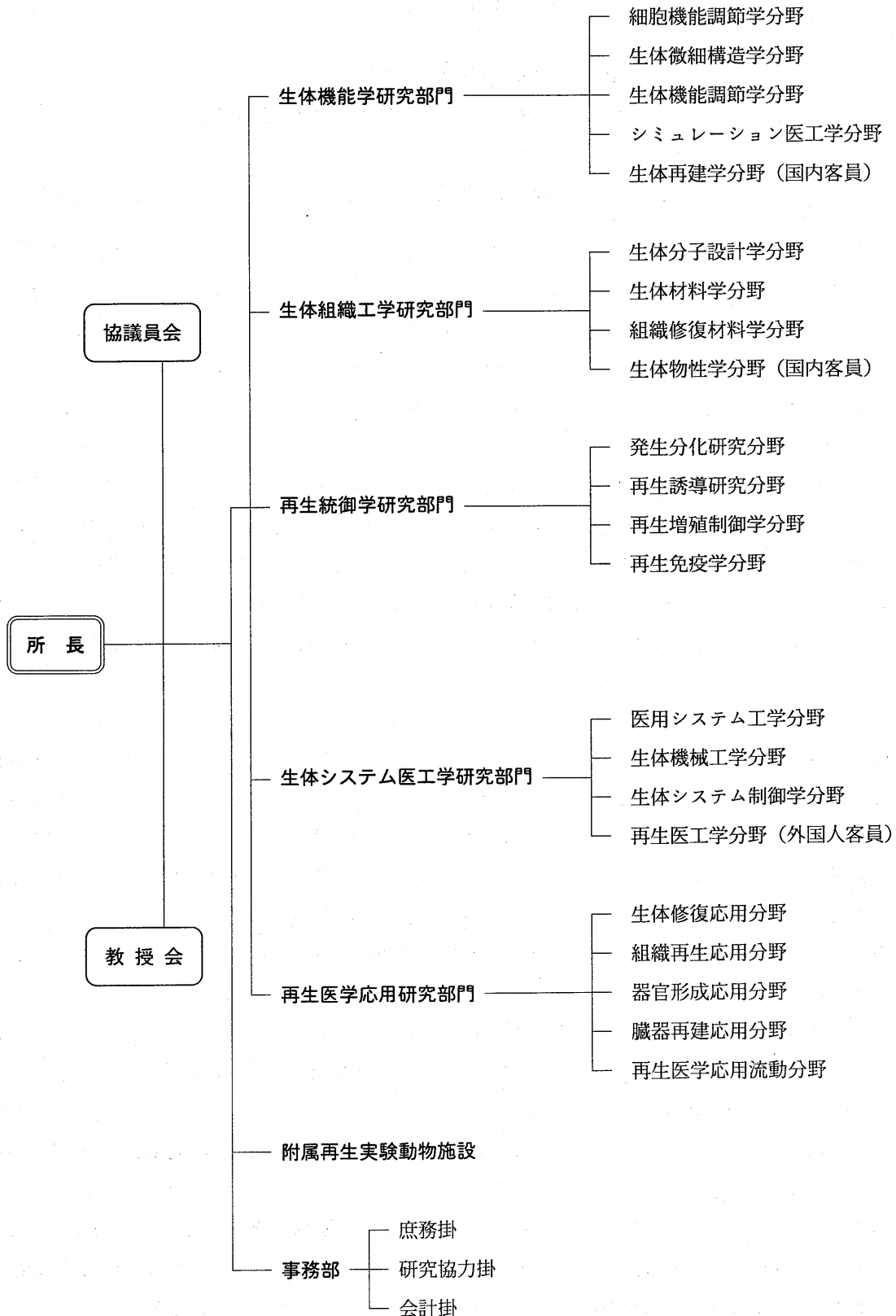
() は国内客員で外数

〈 〉 は外国人客員で外数

(2) 大学院生・研修員・研究生等 （平成11年3月1日現在）

大 学 院 生	研 究 生	研 修 員	外国人共同研究者
59	20	0	3

2-3 組織図



3 研究分野研究概要と研究業績

生体機能学部門

細胞機能調節学分野

Department of Molecular and Cellular Biology

【研究概要】

細胞機能調節学分野の現在の研究テーマは、ストレス応答とストレス蛋白質／分子シャペロンの機能に関するものであるが、そのうち第一のものは、HSP47を中心とした小胞体ストレス蛋白質の発現と機能に関するものである。いま一つは新しいストレス転写因子 HSF3 および HSF4 に関するものである。

HSP47 は、コラーゲンに結合能を持ったストレス蛋白質であり、小胞体とゴルジ間をシャトルのように往復しながら、プロコラーゲンの合成や分泌に関わっている、基質特異的分子シャペロンである。

HSP47 は機能的にコラーゲンと関係しているだけでなく、一方で常にコラーゲンの発現と相関していることが、明らかにされている。細胞レベルだけでなく、ラットに四塩化炭素を与える肝繊維症モデルによって、正常なラット肝においては HSP47 もコラーゲンもほとんど合成されていないが、繊維症が進行するとともに、HSP47 もコラーゲン（Ⅰ型およびⅢ型）も劇的に誘導されることが示され、肝繊維症の進行にも HSP47 が重要な関わりを持っていることが示唆された。最近、腎の繊維化にも HSP47 が関与している可能性が明らかになってきた。またマウス発生各時期に HSP47 とコラーゲンの発現を調べると、両者は空間的にも時間的にも一致して発現していることが明らかになっている。

HSP47 に関する研究については、今年度、3つの大きな進展があった。

第一は、HSP47 遺伝子のノックアウトに成功したことである。HSP47 欠損マウスは、10日目以降で、胎生致死になり、HSP47 がマウスの発生に必須の遺伝子であることが明らかになった。HSP47 はコラーゲンに特異性をもった、基質特異的分子シャペロンと考えられるが、HSP47 をノックアウトすると、基質であるコラーゲン側に異常が起こることが観察された。胎生10日目の胎児を用いて、コラーゲン分子を調べると、特にⅠ型コラーゲンが、十分プロセッシングを受けない、プロペプチドを持ったままの未熟な分子として蓄積していることが明らかになった。分子シャペロンをノックアウトすることによって、その基質に異常が生じるという報告はこれまでになく、注目される結果と考えている。

第2の結果は、HSP47 の認識するコラーゲン側の構造が明らかになってきたことである。まだ十分構造的解析は進んでいないが、HSP47 はコラーゲンのモデルペプチドと考えられる（Gly-Pro-Pro）のリピートが、7回以上存在するとき、そのペプチドに結合すること、同じ Pro と Gly からなる 24 アミノ酸の配列でも、poly-Pro, (Gly-Pro) 12, (Gly-Pro-Pro-Pro) 6 などには結合せず、Gly が3つごとに繰り返している配列であることが必要であることなどが明らかになった。

さらに第3の成果として、HSP47の組織特異的な発現を支える転写調節機構の一端が明らかになり始めたことである。HSP47 はコラーゲンと共発現するが、それには -280bp 付近のプロモーター領域に存在する SP1 結合部位と、第1イントロン中に存在する500bp程度の領域に存在する、2つのエレメントが必要であることが、ルシフェラー

ゼを用いた転写活性の解析から明らかになった。この2つのエレメントが実際に組織レベルでも機能していることは、それらを組み込んだトランスジェニックマウスにおける解析によっても得られつつあり、新しい転写調節機構としての意味は大きいと思われる。

ストレス蛋白質研究のもう一つの柱は、ストレス蛋白質の転写調節に関与する転写因子の研究である。すべてのストレス蛋白質は共通の機構によって誘導されることが知られているが、この調節を司るのがストレス転写因子 HSF である。現在、高等動物の転写因子としては、HSF1-4 の4種類が知られ、HSF も他の転写因子と同様、ファミリーを作っていることが明らかになっている。HSF1 および HSF3 のストレス応答における役割分担について研究し、現在までに、HSF1 が比較的マイルドなストレスに対して、急激に反応し、HSF3 は、かなり強いストレスに対して、比較的ゆっくりと反応して活性化されることを明らかにしている。また HSF1 および HSF3 の遺伝子ターゲティングを計画し、HSF3 のノックアウトがすでにできた。その解析を終了し、現在 HSF1 のノックアウトに取り組んでいる。さらに HSF4 の機能について研究を進め、HSF4 にはスプライシングの異なる数種の分子種が存在することを明らかにし、その意味について検討中である。

(文責 永田)

The major topics in the Department of Molecular and Cellular Biology are 1) regulation and function of collagen-specific molecular chaperone HSP47 and 2) functional analysis of novel heat shock transcriptional factors, HSF3 and HSF4.

We found and cloned the gene of a novel stress protein HSP47 which resides in the endoplasmic reticulum (ER) and is assumed to act as a collagen-specific molecular chaperone in the pathway of collagen biosynthesis, processing and secretion. HSP47 specifically and transiently binds to various types of collagen in the ER. In addition to the binding specificity to collagen, the expression of HSP47 is always closely correlated with those of collagens in the pathological conditions including liver and renal fibrosis as well as during the normal development of mouse embryo.

This year, we have made three major progress on HSP47 study. First, we have succeeded in making knockout mice lacking *hsp47* gene, which resulted in causing the embryonic lethality at 10.5 dpc in *hsp47*^{-/-} homozygotic mice. In these homozygotic mice, the maturation of type I collagen was abnormal and the immature form of procollagen accumulated in the tissues. This is the first finding revealing that the knockout of a chaperone protein causes the abnormality in molecular maturation of its substrate.

We have also revealed a novel dissociation mechanism of HSP47 from its substrate, collagen, and the regulatory mechanism of tissue-specific expression of HSP47.

As for the second topic of our group, we succeeded in *in vitro* knockout of *hsf3* gene in DT40 cell line, and confirmed that HSF3 has an important role in the expression of various stress proteins under severe stress condition. Under mild stress condition, HSF1 is activated while HSF3 is not. However, under severe stress condition, HSF1 is rapidly activated but the activation is rapidly attenuated. Under these conditions, HSF3 is relatively slowly activated and the activation lasts for much longer period. Thus, under stress, HSF1 and HSF3 are cooperatively involved in the expression of stress proteins and in the maintenance of homeostasis of the whole body.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

- Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. M. Tanabe, Y. Kawazoe, S. Takeda, R. I. Morimoto, K. Nagata, and A. Nakai. *EMBO J.* **17**(6):1750-1758, 1998.
- HSP47, a collagen-specific molecular chaperone, delays the secretion of type III procollagen transfected in human embryonic kidney cell line 293. A possible role for HSP47 in collagen modification. N. Hosokawa, M. Satoh, C. Hohenadte, K. Kuhn, and K. Nagata. *J. Biochem.* **124**(3):654-662, 1998.
- Transcriptional activation of the mouse HSP47 gene in mouse osteoblast MC3T3-E1 cells by TGF- β 1. I. Yamamura, H. Hirata, N. Hosokawa, and K. Nagata. *Biochem Biophys Res Commun.* **244**:68-74, 1998.
- Proteasome inhibition leads to the activation of all members of the heat-shock-factor family. Y. Kawazoe, A. Nakai, M. Tanabe, and K. Nagata. *Eur J Biochem.* **255**:356-362, 1998.
- Expression and localization of collagen-binding stress protein HSP47 in mouse embryo development: Comparison with types I and II collagen. H. Masuda, N. Hosokawa and K. Nagata. *Cell Stress & Chaperones.* **3**(4):256-264, 1998.
- Up-regulation of HSP47 in the mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. T. Moriyama, N. Kawada, A. Ando, A. Yamauchi, M. Horio, K. Nagata, E. Imai, and M. Hori. *Kidney Int.* **54**:110-119, 1998.
- Expression of heat shock protein 47 is increased in remnant kidney and correlates with disease progression. M. Sunamoto, K. Kuze, N. Iehara, H. Takeoka, K. Nagata, T. Kita, and T. Doi. *Int J Exp Pathol.* **79**(3):133-140, 1998.
- Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress collagen accumulation in experimental glomerulonephritis. M. Sunamoto, K. Kuze, H. Tsuji, N. Ohishi, K. Yage, K. Nagata, T. Kita, and T. Doi. *Lab. Invest.* **78**(8):967-972, 1998.
- Down-Regulation of epidermal growth factor receptor-signaling pathway by binding of GRP78/BiP to the receptor under glucose-starved stress conditions. B. Cai, A. Tomita, K. Mikami, K. Nagata, and T. Tsuruo. *J. Cell Physiol.* **177**:282-288, 1998.

2) 著書

- Vertebrate Hsp47. K. NAGATA. *Guidebook to Molecular Chaperones and Protein-Folding Catalysts.* (Ed. Gething M.J.), A Sambrook & Tooze Publication at Oxford University Press 1997., pp.465-467.
- ストレス応答. 永田和宏. 標準細胞生物学 医学書院 石川春律, 近藤尚武, 柴田洋三郎編, 第11章「免疫と生体防御」 pp.319-327, 1998.
- 序文. 永田和宏. 半田 宏. 生体物質相互作用のリアルタイム解析実験法-BIACOREを中心にシュプリンガー・フェアラーク東京 永田和宏・半田 宏共編, 1998.
- 生体物質相互作用をリアルタイムで解析する意義とは. 永田和宏. 生体物質相互作用のリアルタイム解析実験法-

BIACOREを中心に シュプリンガー・フェアラーク東京 永田和宏・半田宏共編, pp.3-9, 1998.

3) 総説

ストレス応答と分子シャペロン. 永田和宏. 生化学 70(5):347-361, 1998.

熱ショック蛋白質とは何か. 永田和宏. 日本Shock学会雑誌 13(2):15, 1998.

コラーゲン特異的分子シャペロン, HSP47の細胞内機能. 細川暢子, 永田和宏. 環境科学総合研究所年報 17:25-28, 1998.

コラーゲン生合成に関与する分子シャペロンHSP47. 小出隆規, 永田和宏. *Connective Tissue*. 30(4): 307-314, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

1) 学会・研究会発表

Type III procollagen binds to both PDI and HSP47 within the ER in the absence of ascorbate. N. Hosokawa, K. Nagata. The 4th CGGH Symposium "Frontiers in Matrix Biology" (1998. 6. 20. Hiroshima)

Structural requirement for the specific interaction of collagen with HSP47. T. Koide, T. Yorihuzi, K. Nagata. The 4th CGGH Symposium "Frontiers in Matrix Biology" (1998. 6. 20. Hiroshima)

Binding specificity of collagen-binding stress protein, HSP47. T. Koide, T. Yorihuzi, K. Nagata. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 28. Osaka)

コラーゲン結合性ストレスタンパク質HSP47はプロコラーゲンのどこをどのように認識して結合するのか? [2].

小出隆規, 頼藤徹也, 永田和宏. 第71回日本生化学会大会 (1998. 10. 15. 名古屋)

Transcriptional activation of mouse HSP47 gene in mouse osteoblast MC3T3-E1 cells by TGF- β 1. I. Yamamura, H. Hirata, N. Hosokawa, K. Nagata. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 11. Kyoto)

Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. M. Tanabe, Y. Kawazoe, K. Nagata, A. Nakai. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 11. Kyoto)

Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. M. Tanabe, Y. Kawazoe, S. Takeda, R. I. Morimoto, K. Nagata, A. Nakai. Cold Spring Harbor Meeting on Molecular Chaperones & the Heat Shock Response (1998. 5. 9. Cold Spring Harbor, US)

2つの熱ショック転写因子の機能的差異. 田辺真佐子, 川添嘉徳, 永田和宏, 中井 彰. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 17. 横浜)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47・ノックアウトマウスの解析. 永井尚子, 糸原重美, 細川昌則, 細川暢子, 永田和宏. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 16. 横浜)

Selective expression of HSF3 in chicken red blood cells during embryonic development. Y. Kawazoe, M. Tanabe, K. Nagata, A. Nakai. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 11. Kyoto)

Selective expression of HSF3 in chicken red blood cells during embryonic development. Y. Kawazoe, M. Tanabe, K. Nagata, A. Nakai. Cold Spring Harbor Meeting on Molecular Chaperones & the Heat Shock Response (1998. 5. 8. Cold Spring Harbor, US)

Shift of threshold temperature for the activation of HSF in chicken red blood cells during embryonic development. Y. Kawazoe, M. Tanabe, K. Nagata, A. Nakai. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 26. Osaka)

発生過程でのHSF活性化閾値温度の変化. 川添嘉徳, 田辺真佐子, 永田和宏, 中井 彰. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 17. 横浜)

Promoter analysis of HSP47, a collagen specific molecular chaperone. H. Hirata, K. Nagata. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 11. Kyoto)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47のプロモーター解析. 平田普三, 山村 功, 平芳一法, 細川暢子, 永田和宏. 第21回日本分子生物学会年会 (1998.12.17. 横浜)

Molecular cloning of the mouse ER stress-regulated protein CBP140. K. Hasegawa, T. Yorihuri, K. Nagata. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 28. Osaka)

ヒトHSF4の活性型と抑制型のアイソフォーム. 笹井紀明, 田辺真佐子, 川添嘉徳, 永田和宏, Dennis J. Thiele, 中井 彰. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 17. 横浜)

コラーゲン結合性ストレス蛋白質HSP47はプロコラーゲンのどこをどのように認識して結合するのか? [1]. 亀田佳代子, 小出隆規, Choowong Auesukaree, 山田葉子, 永田和宏. 第71回日本生化学会大会 (1998. 10. 15. 名古屋)

酵母 two-hybrid system によるコラーゲンのHSP47結合モチーフ探索の試み. 麻生晶子, 頼藤徹也, 小出隆規, 永田和宏. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 16. 横浜)

Immunohistochemical study for heat shock protein 47 in sclerosing peritonitis (SP) in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). K. Shiohita, M. Miyazaki, K. Abe, Y. Ozono, T. Harada, T. Taguchi, N. Hosokawa, K. Nagata, S. Kohno. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 9. Kyoto)

Expression of heat shock protein 47 and a smooth muscle actin in renal allograft. K. Abe, M. Miyazaki, A. Furusu, Y. Ozono, T. Harada, T. Taguchi, N. Hosokawa, K. Nagata, S. Kohno. International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response" (1998. 3. 9. Kyoto)

Enhancement of procollagen-secretion by HSP47: Co-expression analysis with a Baculovirus expression system. M. Tomita, K. Yoshizato, K. Nagata, T. Kitajima. The 4th CGGH Symposium "Frontiers in Matrix Biology" (1998. 6. 21. Hiroshima)

腎尿管間質myofibroblastにおけるHSP47の発現-側尿管結紮腎における検討. 守山俊樹, 川田典孝, 岡 一雅, 山内 淳, 今井圓裕, 堀 正二, 安東明夫, 上田尚彦, 永田和宏. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 14. 広島)

2) 講演

Substrate-specific molecular chaperone HSP47. K. Nagata. Special Lecture in Parma University Seminar Series (1998. 4. 8. Parma, Italy)

Regulation of the expression of HSP47: promoter analysis, effect of antisense RNA and disruption of the gene.

K. Nagata. Cold Spring Harbor Meeting on Molecular Chaperones & the Heat Shock Response (1998. 5.

8. Cold Spring Harbor, US)

Regulation and Function of HSP47 in the endoplasmic reticulum. K. Nagata. The 4th CGGH Symposium

“Frontiers in Matrix Biology” (1998. 6. 21. Hiroshima)

Role of molecular chaperone HSP47 in the synthesis and secretion of procollagens. K. Nagata, T. Koide, H.

Hirata, N. Nagai, M. Satoh, N. Hosokawa. Symposium on Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 25. Osaka)

Role of molecular chaperone HSP47 in the synthesis and secretion of procollagens. K. Nagata, T. Koide, H.

Hirata, N. Nagai, M. Satoh, N. Hosokawa. THE 1998 TANIGUCHI INTERNATIONAL SYMPOSIUM “From Molecules to Man: Frontiers in Cell Biology” (1998. 8. 26. Osaka)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47と病態. 永田和宏. 第17回環境科学総合研究所研究会 (1998. 3. 17. 京都)

熱ショック蛋白質とは何か. 永田和宏. 第13回日本ショック学会基調講演 (1998. 4. 25. 札幌)

ストレスタンパク質から分子シャペロンへ. 永田和宏. 大阪薬科大学大学院特別講義生物薬科学系特論「タンパク質機能学 II」(1998. 5. 18. 高槻)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47によるコラーゲンの調節. 永田和宏. 第30回日本結合組織学会: シンポジウム「細胞外マトリックスの多様性と調節」(1998. 6. 11. 和歌山)

分子シャペロン/ストレスたんぱく質の機能と発現. 永田和宏. 慶應義塾大学医学部特別講義 (1998. 7. 1. 東京)

ストレス応答による生体防御. 永田和宏. 第20回日本光医学・光生物学会: シンポジウム「環境ストレスと細胞応答」(1998. 7. 18. 熊本)

ストレス蛋白質の発現と機能. 永田和宏. 第111回日本医学会シンポジウム「再生医学—基礎と治療への応用—」(1998. 8. 22. 箱根)

シャペロンによる基質認識とシャペロン・基質共発現機構. 永田和宏. 岡崎国立共同研究機構生理学研究所研究会「ABC蛋白の多機能性と生命維持機構」(1998. 12. 1. 岡崎)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47: 転写調節・基質認識・ノックアウト. 永田和宏. 第21回日本分子生物学会年会: ワークショップ「分子シャペロン」(1998. 12. 17. 横浜)

HSF3 as a dominant regulator of the heat shock response. A. Nakai, M. Tanabe, Y. Kawazoe, N. Sasai, K. Nagata. International Conference on “Dynamics and Regulation of the Stress Response” (1998. 3. 12. Kyoto)

HSFシステムを介したストレス応答機構. 中井 彰. CREST共同研究者成果報告会 (1998. 2. 2. 京都)

HSP47, a collagen-specific molecular chaperone regulates the modification and secretion of procollagen. N. Hosokawa, M. Satoh, K. Kuhn, K. Nagata. International Conference on “Dynamics and Regulation of the Stress Response” (1998. 3. 10. Kyoto)

Both HSP47 and PDI bind to type III procollagen within the ER in the absence of ascorbate. N. Hosokawa, K. Nagata. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 28. Osaka)

コラーゲン特異的シャペロンHSP47の基質認識機構. 小出隆規. 第31回若手ペプチド夏の勉強会 (1998. 8. 5.

富山県新川郡)

HSP47の基質認識. 小出隆規. ワークショップ「分子シャペロンから見てきたCell Biology」(1998. 9. 24. 京都)

生体微細構造学分野 Department of Ultrastructural Research

【研究概要】

本研究分野では、2つの独立した研究を行っている。一つは肺サーファクタントのアポ蛋白に関するものであり、他の一つは遺伝子の転写調節機構に関するものである。

- (1) 肺表面活性物質に関する研究 肺表面活性物質のアポ蛋白の機能と、その肺疾患への関与について研究を行っている。特に、4種のアポ蛋白のうちで、疎水性アポ蛋白BとCは、表面活性の発現には不可欠であり、人工サーファクタントの開発に重要である。正常のアポ蛋白Cは2個のパルミチン酸が共有結合した極めて疎水性の強い単量体であるが、大量のサーファクタント様物質が肺内に蓄積する肺胞蛋白症では、脱パルミチル化されたアポ蛋白Cとその2量体が、肺胞マクロファージ内外に fused-membrane 構造と呼ばれる特異的な多層膜構造物を形成している。2量体アポ蛋白Cはマクロファージで代謝されずに細胞内に蓄積し細胞死を起こす。また、脱パルミチル化アポ蛋白C自体は、正常アポ蛋白Cの持つ脂質転移能を失っており、Ⅱ型細胞への脂質の再吸収を促進出来ない。肺におけるサーファクタントの除去は、マクロファージによる分解と肺胞Ⅱ型上皮細胞による再吸収とに拠っており、蛋白症で見られる異常なアポ蛋白Cは、肺内の脂質や蛋白の排除機構を阻害し、本症の発症に大きく関与していると推定される。サーファクタントの産生細胞である肺胞Ⅱ型細胞は、肺胞表面の大部分を被覆するⅠ型上皮の前駆細胞として、傷害を受けた肺の組織修復にも重要な細胞である。以上のような蛋白の代謝の機構を明らかにするために、肺胞Ⅱ型細胞の培養系が必要であるが、肺胞Ⅱ型細胞は培養すると急速に分化形質を失って扁平なⅠ型様細胞になるため、分化形質を保持した長期培養系を確立することが当面の課題である。

(文責 鈴木)

- (2) 遺伝子の転写調節機構に関する研究 ある種の遺伝子では、RNA Polymerase Ⅱが転写を開始した後、その伸展反応を停止する事により、転写調節を行っている。この状態のRNA Polymerase Ⅱを Paused polymerase と呼ぶ。この現象はいくつかの遺伝子 (c-myc, c-fos, EGF receptor, adenosine deaminase, HSP70, HSP26, etc.)で見つかり、一般的な現象として認識され、転写調節の重要な一過程と考えられているが、その生物学的意義は不明であった。その生物学的意義を探るため、モデルシステムを作成し、解析を行った。その結果、Paused Polymeraseは遺伝子の活性化の初期速度をあげるのに寄与していることが明らかになった。しかし、転写の開始と対になる終結への関与、転写を急速に停止させるということへの関与も想定され、現在そちらの解析を行っている。また、pauseした状態から急速に転写を再開するのに必要な因子に興味を抱き、その解析を進行中である。

Paused Polymeraseを維持する代表的な遺伝子であるショウジョウバエHSP70遺伝子は、その遺伝子の転写調節領域に、GAGA 因子結合領域を持つ。GAGA 因子はクロマチンの解きはぐしに関与することが知られている因子であるが、Paused Polymeraseを解析する過程で転写因子として、転写そのものに関与している

ことを明らかにした。従来言われていたように、クロマチン構造を崩すだけでなく、RNA Polymerase II そのものと何らかの関係を持ち、転写の活性化に関与しているようである。この機構明らかにするため、現在その解析を進めている。

(文責 平芳)

In this department 2 independent researches are in progress: the function of surfactant apoproteins and the mechanism of gene transcription.

(1) Role of surfactant apoproteins We are investigating the function of surfactant apoproteins and their relationship to lung diseases. Hydrophobic surfactant apoproteins (SP) B and C are inevitable for the high surface activity of surfactant and important in reconstitution of artificial surfactants for therapeutic use. Normal SP-C contains two thioester-linked palmitic acids and is present as a monomer. In pulmonary alveolar proteinosis (PAP), depalmitoylated SP-C and its dimeric form constitute pathognomonic multilamellar fused-membrane structures. Homeostasis of intra-alveolar surfactant is maintained through secretion from type II epithelial cells, degradation by macrophages and reuptake by type II cells. A dimeric form of SP-C is not degraded in macrophages and induces cell death. Depalmitoylated SP-C failed to accelerate reuptake of lipids by isolated type II cells. Thus, in PAP, depalmitoylation of SP-C and dimer formation possibly relates to the pathogenesis by inhibiting the clearance of lipids and proteins from alveoli. Type II epithelial cells are important both as the precursor cells of type I cells in repair of damaged lungs and as surfactant producing cells. We are now trying to establish prolonged culture system of these cells without losing their phenotypic expression for studies of apoprotein metabolism.

(2) Mechanism of gene transcription In *Drosophila* cell, an RNA polymerase is present on the 5' end of the uninduced hsp70 gene and is transcriptionally engaged, but paused. The polymerase has ready access to this uninduced gene and can initiate transcription, but is impeded from progressing beyond early elongation. To analyze the biological role of the paused polymerase, we developed the model system. The results showed the possibility of the function of paused polymerase for quick activation of the gene. GAGA factor, a general transcription factor found to interact with GA•CT repeats present in *Drosophila* is capable of binding to heat shock promoter sequences under non heat shock condition. GAGA factor is directly responsible for the displacement of histones from the heat shock promoter. In addition to the replacement of chromatin structure, we found the direct function as a transcription activator on the GAGA factor.

We focus on the detail analyses of the function of GAGA factor and mechanism of paused polymerase.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

Direct cloning of DNA that interacts in vivo with a specific protein: application to RNA polymerase II and sites of pausing in *Drosophila*. A. Law, K. Hirayoshi, T. O'Brien and J. T. Lis. *Nucleic Acids Research* 26(4):919- 924, 1998.

- Removal of a dimeric form of surfactant protein C from mouse lungs: its acceleration by reduction. Z-Y. Li, Y. Susuki, M. Kurozumi, C-H. Duan, H-Q. Shen. J Appl Physiol 84(2):471-478, 1998.
- Dibutylryl cyclic adenosine monophosphate attenuates damage in the ultrastructure of endothelial cells in 15-hour cold preserved rat lungs. M. Ueda, T. Nakamura, T. Hirata, T. Fukuse, Y. Suzuki, S. Hitomi, H. Wada. Transpl Proc 30:53-55, 1998.
- Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. K. Higuchi, K. Kogishi, J. Wang, C. Xia, T. Chiba, T. Matsushita, Y. Hoshii, H. Hiroo, T. Ishihara, T. Yokota and M. Hosokawa. Lab. Invest. 78(12):1535-1542, 1998.
- 肺泡蛋白症患者由来関連蛋白Cの多量体の機能. 太田圭亮, 西塚一男, 松本 豊, 田代勝巳, 小林 勉, 鈴木康弘. 日本界面医学会雑誌 29:42-47, 1998.
- 組織形態計測時における面積補正について -ホルマリン系固定液における組織の変形(膨化・収縮)-. 松下隆寿, 黒住真史, 小岸久美子, 樋口京一, 細川昌則. 実験病理組織技術研究会誌 7(1):25-28, 1998.
- Stimulation of bone formation by intraosseous injection of basic fibroblast growth factor in ovariectomised rats. K. Nakamura, T. Kurokawa, I. Aoyama, K. Hanada, M. Tamura, H. Kawaguchi. International Orthopaedics 22:49-54, 1998.

2) 著書および総説

- Nuclear Run-on assays: assessing transcription by measuring the density of engaged RNA polymerases. K. Hirayoshi, J.T. Lis. In Methods in Enzymology vol.304 eds Wassarman P.M. and Wolffe A.P. (in press).

● 学会等の講演 ●

- 肺泡蛋白症患者由来疎水性アポ蛋白の細胞膜傷害作用の機序に関する検討. 李 中原, 鈴木康弘, 黒住真史, 段晨霞. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 15. 広島)
- 老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究111. ApoA-II 遺伝子の polymorphism と老化 - P1.R1Apoa2 bマウスを用いた検討 (2) - リポ蛋白質の加齢変化. 王 静, 松下隆寿, 小岸久美子, 夏 晨, 千葉卓哉, 細川昌則, 樋口京一. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)
- 老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究112. アデノウイルスベクターをもちいたアミロイド線維構造依存性線維形成機構の解析. 千葉卓哉, 小岸久美子, 王 静, 松下隆寿, 夏 晨, 細川昌則, 樋口京一. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)
- アデノウイルスベクターをもちいたアミロイド線維構造依存性線維形成機構の解析. 千葉卓哉, 小岸久美子, 王 静, 松下隆寿, 夏 晨, 細川昌則, 樋口京一. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)
- マウス老化アミロイドーシス (AApoA II) におけるアポリポ蛋白質. 小岸久美子, 松下隆寿. 第20回京都大学技術職員研修 (1998. 7. 16. 京都)
- 再構築表面活性物質における脂質およびアポ蛋白の結合順序が表面活性に及ぼす影響. 鈴木康弘, 李 中原, 段晨霞, 田代勝巳, 小林 勉. 第34回日本界面医学会総会 (1998. 10. 3. 大津)
- 肺II型上皮細胞への脂質結合・取り込みに対する蛋白症患者SP-Cの影響. 鈴木康弘, 李 中原, 段 晨霞, 田代

勝巳, 小林 勉. 第34回日本界面医学会総会 (1998. 10. 3. 大津)

Paused polymeraseの成立機序. 平芳一法, John T. Lis. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 17 横浜)

コラーゲン特異的分子シャペロンHSP47 のプロモーター解析. 平田普三, 山村功, 平芳一法, 細川暢子, 永田和宏. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 17 横浜)

生体機能調節学分野 Department of Experimental Pathology

【研究概要】

閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理について今年は以下の研究を行った。(1) 閉塞性睡眠時無呼吸時の心房性、脳性利尿ホルモンの分泌変化について、(2) 鼻連続気道陽圧呼吸の上気道開存性にたいする残存効果について、(3) 鼻連続気道陽圧呼吸時の凝固Ⅶ因子活性の変化について。

(1) 北らは、心房性利尿ホルモン (atrial natriuretic hormone, ANP)、脳性利尿ホルモン (brain natriuretic hormone, BNP) の睡眠時の変化について検討した。閉塞性睡眠時無呼吸による低酸素血症による肺高血圧、無呼吸よりの回復時の中途覚醒により血圧の上昇を来すが、BNP は心室負荷の指標と考えられ睡眠時の無呼吸にともなう心血管系の負荷の指標となる可能性がある。14例の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS) の症例を対象にポリソムノグラフィー時、2時間毎に静脈ラインより採血を行い、血圧は非侵襲的に連続測定した。BNP は睡眠前に比べ、起床時には有意に増加していた。また、午前2時-6時の収縮期、拡張期血圧の平均値とBNPの増加とは有意に相関した。鼻連続気道陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) により朝方のANP、BNPは低下した。

(2) OSAS患者においては、NCPAPにより無呼吸は消失するが、実際にはNCPAPの睡眠時使用は、間欠的短時間の装着が行われていることも多い。非装着時の睡眠でもNCPAPの効果は残存し、無呼吸の減少が指摘されている。このような背景のもとで、NCPAP非装着時も上気道の開存性の改善が残存していると仮説し、肺機能検査を用いて検討した。また、肥満度との関連についても同時に検討した。NCPAPの適応となる18例のOSAS患者を対象とした。ポリソムノグラフィーを診断的検査日とNCPAP初装着日の2日間行い、各々睡眠前後で肺機能検査を施行した。NCPAP初装着後において、呼吸抵抗及び分時最大換気量は臥位、坐位ともに改善を認め、上気道の開存性の改善が示唆された。この改善度は、肥満度と有意に相関していた。

(3) OSASは肥満および高血圧と強く関連し、交感神経系の亢進をとめない、動脈硬化、脳・心血管系の障害との関連が示唆されている。陳らは、睡眠時無呼吸症候群において、朝方fibrinogenが上昇し、NCPAPにより低下することを報告したが、今回は脳・心血管系障害の危険因子の一つと考えられる凝固因子のⅦ因子活性について検討した。NCPAP治療により月単位でⅦ因子活性は低下し、NCPAP治療は無呼吸の消失ばかりでなく、脳・心血管系障害の危険因子の低下にも関連し、脳・心血管障害が減少するとすれば、このような機序も関与している可能性がある。

(文責 大井)

In 1998 we investigated the pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome: (1) the nocturnal secretion of cardiac peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous

positive airway pressure, (2) effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on respiratory parameters of upper airway patency, (3) change of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment.

(1) The nocturnal secretion profile of the newly identified natriuretic peptide (NP), brain natriuretic peptide (BNP), was studied in 14 patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) (apnoea hypopnoea index: 60.5 ± 3.4 , mean \pm S. E.) during two separate nights before and after nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) therapy. Plasma levels of NPs (atrial natriuretic peptides; ANP and BNP) were measured at 2-hour intervals during sleep. Simultaneously, blood pressure was measured by a non-invasive method (Finapres®) and urine was collected for determining volume and catecholamine levels. Urinary and serum sodium concentration were determined before and after the study. Eight non-snoring subjects were also studied for the investigation of normal nocturnal profiles of BNP levels. To understand the discrete secretion profiles of the two NPs during sleep, blood in 5 out of 14 patients was sampled every 5 minutes during 30 minutes of NREM sleep around 0:00 before NCPAP.

In patients with OSAS, plasma BNP levels increased from the beginning of sleep (22:00) to the morning (6:00) before NCPAP therapy ($p < 0.01$, ANOVA). Baseline BNP levels were not significantly correlated with patient's clinical and polysomnographic parameters. However, in the latter half of the sleep period (2:00-6:00), increases in BNP levels during the night before NCPAP therapy were significantly correlated with blood pressure elevations (systolic: $r = 0.784$ $p < 0.01$, diastolic: $r = 0.587$ $p < 0.01$) and with apnoea duration ($r = 0.582$ $p < 0.01$). In normal subjects BP and BNP levels were not changed significantly during sleep. Plasma BNP levels were well correlated with ANP levels ($p < 0.01$). NCPAP therapy reduced ANP and BNP levels during sleep and in the morning ($p < 0.01$). Plasma levels of BNP at 5 minute intervals before NCPAP therapy revealed few variations. On the other hand, ANP levels fluctuated over the 30 minutes period. Positive correlation was observed between the nocturnal urine volume and increased levels of NPs (ANP: $r = 0.53$ $p < 0.05$, BNP: $r = 0.54$ $p < 0.05$). Although, increases in ANP were correlated with increased natriuresis in the morning ($r = 0.61$ $p < 0.01$), increased levels of BNP were not significantly related to increased natriuresis in the morning. Changes in BNP levels during sleep in the patients with OSAS may be partly related to regulation of blood pressure. Further work is required to determine the precise role of dual natriuretic system in cardiovascular load and natriuresis in OSAS.

(2) To assess whether an initial treatment with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) therapy, applied for one night, had any effect on airway patency.

18 obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients were enrolled, we measured the total resistance of the respiratory system (Rrs) and their relevant lung functions before and after polysomnography, with and without NCPAP therapy. The Rrs was measured at 3Hz with the forced oscillation technique. The overnight changes in the specific respiratory conductance (SGrs=reciprocal of the Rrs per unit lung volume) was also calculated in the sitting position. Since many reports have suggested that obesity, through fat deposits around the pharynx, can affect the mechanical and neuromuscular properties of the upper airway, we also investigated if the degree of obesity was related to the magnitude of improvement in these parameters.

After the first night of NCPAP therapy, the Rrs decreased (sitting: 4.8 ± 0.4 versus 4.3 ± 0.4 cmH₂

O/L/sec, $p < 0.05$; supine: 6.5 ± 0.4 versus 5.6 ± 0.4 cmH₂O/L/sec, $p < 0.05$) and the maximal voluntary ventilation (%MVV) increased in the morning (sitting : $101.6 \pm 5.8\%$ versus $106.4 \pm 4.5\%$, $p < 0.05$; supine: $91.2 \pm 5.4\%$ versus $97.9 \pm 4.7\%$, $p < 0.05$). The overnight difference in the SGRs (D-SGRs) showed a significant improvement after the initial treatment with NCPAP therapy ($p < 0.05$). However, the lung volume, flow volume loop and closing volume in the morning did not change significantly after the therapy. An overnight decrease in the Rrs (D-Rrs) following NCPAP therapy is significantly correlated with the body mass index (BMI) (sitting: $r = 0.54$ $p < 0.05$; supine: $r = 0.61$ $p < 0.01$).

The improved Rrs and its relevant pulmonary function on the morning after sleep suggest improved upper airway patency after NCPAP therapy. We conclude that the first night treatment with effective NCPAP therapy has a lasting benefit on upper airway patency. The degree of obesity is suggested to be associated with the magnitude of the reversible upper airway patency by NCPAP therapy in patients with OSAS.

(3) It has been reported that 5% of the adult male population has obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) which should be treated. Patients with OSAS are at an increased risk for cardiovascular events. It has also been reported that a 25% rise in factor VII clotting activity (FVIIc) was associated with a 55% increase in ischaemic heart disease death during the first 5 years. To determine the effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) treatment on the FVIIc in patients with OSAS, the FVIIc was investigated prospectively in 15 patients with OSAS before (mean apnoea & hypopnoea index (AHI): 61.5 ± 4.2 :S EM) and after (AHI: 3.0 ± 0.9) NCPAP treatment for immediate relief, at 1 month after treatment and at over 6 months. The FVIIc levels gradually decreased after NCPAP treatment. After 6 months of NCPAP treatment, the FVIIc levels had decreased significantly (before NCPAP: $141.1 \pm 11.7\%$, after 6 months of NCPAP treatment: $110.7 \pm 6.2\%$; $p < 0.01$). Six of the 7 patients whose FVIIc levels were over 140% before the NCPAP treatment had FVIIc levels below 130% after 6 months or 1 year of NCPAP treatment. We conclude that this decrease in the FVIIc after long term NCPAP treatment would improve the mortality of OSAS patients. If patients, especially obese ones, present with high FVIIc of unknown origin, then it would be prudent to determine if these patients have OSAS because the prevalence of OSAS is so high.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著

The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. H. Kita, M. Ohi, K. Chin, T. Noguchi, N. Otsuka, T. Tsuboi, H. Itoh, K. Nakao, K. Kuno. J Sleep Res 7:199-207,1998

Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on respiratory parameters of upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. H. Kita, M. Ohi, K. Chin, T. Noguchi, N. Otsuka, T. Tsuboi, K. Kuno. Chest. 114: 691-6,1998.

Improvement of factor VII clotting activity following long term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea

syndrome. K. Chin, H. Kita, T. Noguchi, N. Otsuka, T. Tsuboi, T. Nakamura, K. Shimizu, M. Mishima, M. Ohi. Quarterly Journal of Medicine 91:627-633,1998.

2) 著書および総説

在宅医療における呼吸管理. 大井元晴. がん患者の在宅医療(分担 真興交易 柳田尚編, pp47-59,1998
臨床医学の最前線 睡眠時呼吸障害とNIPPV. 大井元晴. 日本内科学会雑誌 87:2100-2106,1998.

● 学会等の講演 ●

肺胞低換気症候群の病態と治療. シンポジウム1. 肥満低換気症候群・肺胞低換気症候群の病態と治療. 大井元晴. 第38回日本呼吸器学会総会(1998. 3. 30 熊本)
NIPPV-適応と病態生理. ワークショップ4. 在宅人工呼吸療法-在宅医療と呼吸器疾患. 大井元晴. 第38回日本呼吸器学会総会(1998. 3. 31 熊本)
非侵襲的陽圧人工呼吸(NIPPV)について. 大井元晴. 東海胸研1月例会(1998. 1. 16 名古屋)
非侵襲的陽圧人工呼吸. 大井元晴.(1998. 4. 11 松山)
睡眠呼吸障害と呼吸不全. 大井元晴. 第4回「北海道呼吸不全研究会」(1998. 7. 4. 札幌)
非侵襲的陽圧人工呼吸. 大井元晴. 第21回睡眠呼吸障害研究会(1998. 8. 1. 東京)
在宅呼吸ケア. 大井元晴. 京都府看護協会(1998. 10. 17. 京都)

シミュレーション医工学分野 Department of Medical Simulation Engineering

【研究概要】

本研究分野の主な研究目的は、材料力学および生体材料物性学などの手法と知見を基礎にして、生体材料と生体組織の力学的挙動に関する解析、相互の力学的調和を有する人工臓器の設計を行うためのシミュレーション法などについて基礎的ならびに応用的研究を行うことである。以下に研究の概要を述べる。

1. 骨の力学的適応変形に関するシミュレーション

生体硬組織の力学的特性の解明を基本として、骨のモデリングならびにリモデリング現象など生体組織の力学的合理性の適応変形過程などについて有限要素法を基にした数値シミュレーションを行っている。

その結果、等応力分布あるいは等歪エネルギー密度分布などの制約関数に従って、各種骨組織の形態が形成されていることが示唆され、この制約の下に、生体組織と力学的に調和する口腔インプラントのデザインを創生する試みを工業技術院名古屋産業技術研究所との共同研究として続けている。

2. 心補助を目的とする広背筋の等尺性収縮における力学特性の解析

広背筋などの骨格筋を人工心臓の補助駆動力として利用した、外部からのエネルギー供給の効率化を図る研究を医学部心臓血管外科学講座との共同研究として開始している。

心疾患患者の治療方法の一つとして、骨格筋である広背筋を心臓の周囲に巻き付け、心筋の補助をさせる心筋

形成術が海外で広く試みられている。また将来、人工心臓によって心機能の一部を補助させたり、心臓そのものと完全に置換しようという研究も開始されている。しかしながら、人工心臓を取り付けた患者の行動の束縛にならないエネルギー源の開発や、長期間安定に駆動させるためのエネルギー確保等の問題に関しては、未だ有用な解決策は見いだされていない。

そこで我々は、患者自身の筋肉の収縮力で人工心臓を駆動する「骨格筋ポンプ」と呼ばれる人工心臓駆動デバイスを開発している。これは、外部からの供給エネルギーをペースメーカーの電池のみで済まし、定常的なエネルギー源を患者自身の生体エネルギーに求めるという、省エネルギーと安定性、さらに患者の自由な行動をも考慮した全く新しい概念に立った駆動デバイスの形状・材質等の決定を行う。まず、コンピュータ上にシミュレーションモデルを構築するにあたって、イヌ左広背筋の筋収縮挙動を測定することから始めた。雑種成犬5頭の広背筋を筋繊維の長軸に沿って9分割した位置にマーカーを取り付け、電気パルスを与えて等尺性収縮させ、ビデオカメラで撮影した画像より各部位毎に電気刺激下における収縮率と無刺激下における伸展率を、また同時に張力測定器により筋の全長と発生収縮力の関係を測定した結果次のことが明らかとなった。第一に、筋を収縮させる前にあらかじめ初期張力を与えた場合、中位のやや遠位側で最大約40%の伸長が見られた。第二に、広背筋収縮時における各部位別の短縮率は、近位と遠位では約10%引き伸ばされ、逆に中位では約20%短縮することが分かった。最後に広背筋の初期長と発生張力との関係では、生体長より約15%引き伸ばした状態で電気パルスを与え収縮させた場合において、生体長での場合の1.1倍から1.4倍の張力が測定された。

これらの動物実験から得られたデータを詳細に解析し、2次元モデルではあるがHillの特性方程式を満たす新たな筋収縮数学モデルを導出し、様々な形状のバルーンを挿入した場合における発生エネルギーを計算したところ、動物実験による結果との一致をみた。

現在、さらに忠実なシミュレーションモデルの構築を目指して改良を試みているところである。

3. 脳動脈瘤血管内腔閉塞治療用バルーンに最適な充填材料の物性

医学部脳神経外科学講座と共同して、くも膜下に発生した脳動脈瘤の成長と破裂を防止するための各種術式および充填材について力学的な評価を行い、より適正な予後に向けて検討を行っている。生体にとって致命傷となるくも膜下出血の最大原因である脳動脈瘤の破裂を防ぐ治療法として、現在では可能な限り血管内腔閉塞手術が行われている。この中で、充填材にHEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) を用いたバルーン閉塞術では、治療した動脈瘤が再成長してしまう例が多く報告されている。本研究は、生体力学的見地から有限要素法を用いた脳動脈瘤壁や充填剤に作用する応力分布の数値シミュレーションを行い、これら動脈瘤再発メカニズムの解明や最適と考えられる充填材の物性等を明らかにし、動脈瘤の再発を防止する新たな充填材を開発することを目標としている。

まず血管造影写真や解剖写真を基に、コンピュータ上に動脈分岐部に発症する典型的な動脈瘤有限要素モデルを構築し、拍動として上流部に0.5Hzの三角波を与える非線形動解析を行った。材料物性には、動脈壁のヤング率 $=1.7 \times 10^3 \text{ kPa}$ 、動脈瘤壁のヤング率 $=8.8 \times 10^2 \text{ kPa}$ を与え、血液には密度1のニュートン流体を仮定した。HEMAに相当する硬い弾性体から粘性流動を伴う柔らかい粘性流体までの様々なヤング率を持つ材料をバルーン部分に充填した場合をシミュレートした結果、HEMAのような、動脈壁や動脈瘤壁よりもはるかに硬い材料充填した場合には、動脈瘤のネック部分にせん断応力の集中がみられた。逆に柔らかすぎる充填剤の場合には、閉塞したバルーンが大きく変形し、動脈瘤壁から剥がれる方向に応力の発生がみられた。さらに最も興味深いことにこのシミュレーションにおいては、100kPa付近のヤング率を持った材料を充填した場合に、ネック部分に作用するせん断応力とバルーンを剥離する応力が共に0近辺の値をとるという結果を出した。つまり最適な充填材

料の存在を示した。

今後さらに詳細なシミュレーションを進め、充填物質の選定あるいは開発の設計指針を示す予定であるが、将来、動脈瘤をはじめとする生体軟組織の物性に対する測定技術が進歩したあかつきには、各症例毎のオーダーメイド的な充填材料の設計も可能となるであろう。

4. 生体組織と材料の衝撃吸収特性の測定ならびに解析

スポーツ生涯や事故などによる人体の重大な損傷を防止し、また人工関節や人工歯根などの支持組織に加わるショックを緩衝する機構を開発することを目的として、生体組織および生体材料の衝撃吸収特性を実験的に計測し、三次元有限要素法による衝撃解析を行っている。これにより、歯根膜や関節軟骨の衝撃緩衝能を確認すると共に、インプラントや人工股関節およびその周囲組織の衝撃吸収特性の向上について考察している。

さらに、運輸省のASV (Advanced Safety Vehicle) プロジェクトに参加して、頸部損傷低減ヘッドレストレイント開発計画の共同研究を行っている。追突事故時の鞭打ち損傷の発生メカニズムと防御効果を調査するために、有限要素法による衝撃解析を行うと共に、実車を用いた追突実験で吟味をする際に用いるダミー人形の頸部模型の作成を行い、シートの改良ならびにエアバッグ付きヘッドレストレインとの効果を調査している。

5. 生体形態計測システム (手術シミュレーション)

医学部口腔外科学教室と共に、MRIや多方向X線セファロ写真あるいはX線CTなど医療診断用断層像から得られた内部情報と複合させて総合的な立体像を構築する手法を開発し、手術法の差異が顔貌など予後に与える影響を予測して、患者の不安解消や同意を得るなどインフォームドコンセントへの利用に供している。こうして得られた三次元計測データは任意位置での切断や透視などが可能であり、手術シミュレーションあるいは次項の人工現実感システムの重要なデータとなる。

とくに、近年、顎変形症に対する外科手術症例は増加の一途をたどっている。現状では、東部エックス線規格写真と歯列模型という、伝統的な歯科検査試料を基に患者の顎顔面骨格の形態を把握し、模擬手術を個別に行うことで、術後骨片と歯列の相対位置を予測し手術に望んでいる。そこでわれわれは、デジタル化されたこれら検査資料のマージ (併合) による顎顔面の評価システムを行っている。構築中のシステムはCT撮影のプロセスを経ることなく概略3次元像の構築が可能であり、今後多様な手術術式に対応したシミュレーションオプションを付与することで、より一層実用的なシステムを目指している。

また、この3次元形態計測処理システムは歯科補綴物や人工関節のコンピュータ支援による自動設計と作製を目的とするCAD/CAMシステムへの応用が可能であり、また、歯科矯正診断治療支援システムとしても応用を進めている。

6. 医用人工現実感 (VR) システム

文部省科学研究費補助金 (基盤研究 (B) (2)) の援助により、人工現実感システムを歯学教育および臨床医学に応用する研究を行っている。

コンピュータの作り出す仮想空間 (患者モデル) に投入し、コンピュータと対話するシステムを構築するために、高速並列演算処理装置の使用と共に、入力装置としてメスなどの治療器具を手で走査する際の3次元運動を計測装置が必要となる。そのため、多関節アーム装置を開発・改良した。さらに、パラレルロボットアームを試作した。アーム先端に取り付けた器具の運動を精度良く求めるものである。従って、3次元位置計測は勿論として、運動軌跡や速度・加速度の解析にも応用でき、さらに先端器具に各種センサ、例えば圧力ピックアップを負荷すれば加圧力などの機能因子を運動解析に付与できる。

最近の研究成果として以下のものを挙げる。

★ 剛体，弾性体，柔軟体の混在する環境下での力覚提示法

医療手術への応用を想定し，剛体だけでなく弾性体や柔軟体が混在する状況下で，種々の物体が接触するときの拘束力や，摩擦力，衝突時の衝撃力を求める統一的手段を確立し，これらの力を求めるための実時間性を考慮した計算アルゴリズムを開発した。

★ 画像情報に基づいた資格ディスプレイと力覚提示装置との正しい登録

「見たものが触れるもの（WYSIWYF: What You See Is What You Feel）といった状況を実現するために，画像情報に基づいた視覚系と力覚系の正確な登録手法を開発している。具体的には，シミュレーションシステムの使用者が頭部装置型ディスプレイ（HMD）を装着し，HMDに搭載したCCDカメラにより捉えた画像の情報を基に使用者の頭部と力覚提示装置との相対的位置関係を推定し，これを基にして視覚系と力覚系の正しい登録を行うものである。

★ 咀嚼ロボット

歯科あるいは整形外科などの領域では，診断の流れの中で，対象となる個体の運動特性が重要な意味を持つ。たとえば関節の機能不全の診断や，疾患の外傷などにより喪失した組織や器官の人工物（人工関節，インプラント，歯科補綴物など）での代替手術の際には，各組織構造の静的な位置情報だけでなく，個々の患者の口腔内に残存する歯牙や粘膜の状態に合わせて，ダイナミックな情報に基づく義歯や修復物を作成することが重要であるといえる。

そこで，口腔内状況を示す模型を搭載することができ，さらにこれを空間内で自由に動かすことのできる簡潔でコンパクトな顎運動ロボットの開発を現在試みている。加えて，単に3次元的な動きを再現するだけでなく，模型上で実際に義歯，修復物，あるいはインプラント等の人工代替物を作成することができるよう，パラレルメカニズムを応用して，開放的でアクセスの得やすい作業空間を設けることで，実用性を高めたロボットシステムの開発を目指している。そのほか，VRシステムのマンマシンインターフェースとして，音声自動認識システムの構築にも着手している。

7. CAD/CAMシステム

歯科補綴物や人工関節のコンピュータ支援による自動設計と作製を目的として，CAD/CAMシステムの開発を行っている。

精密三次元表面形状測定システムの迅速化や小型化を各種試みており，制作（CAM）システムにおいても，光造形法を利用して鋳造用の原型を作製したり，あるいはコンピュータ制御の射出成型レジンで最終製品である義歯床の作製を進めている。

8. 関節シミュレータ

人工関節が臨床応用された後，硬質材料については，例えば，セメントレス人工関節などのように材質やデザインなどが改良されてきたが，軟質摺動部分の超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）については約30年前から殆ど進歩がない。人工関節が長期間使用され続けると，金属などの硬質材料と摺動部の軟質材料であるUHMWPEとの摩擦によりポリエチレンの摩耗粉が無数に生じ，その摩耗粉が惹起する異物肉芽組織により骨破壊が生じることが知られている。これらのことを考慮に入れると耐摩耗性の向上は不可欠である。本研究では，UHMWPEの耐摩耗性を改良するため，配向結晶化により高次構造を制御した，新しい人工関節用UHMWPEの開発を試み，6連型Pin on disc摩耗試験機を作製し耐摩耗性をシミュレートした。その結果，照射線量と圧縮変形率とは密接な関係があり，高い圧縮率を得るためには，低線量（0.5～1.0Mrad）が適していることがわかった。ま

た、圧縮配向結晶化試験（圧縮比3）と未圧縮 original 試料の広角X線回折実験から、圧縮軸方向からのX線回折像は未圧縮試料と同じく無配向のパターンを示したが、圧縮配向結晶化試料では（200）結晶の面配向が認められた。また、未圧縮試料と圧縮配向結晶化試料（圧縮率6）の熱的および力学的性質を比較したところ、圧縮配向結晶化試料は未圧縮試料に比べて、それらの物性が大きく向上しているのがわかった。更に、摩耗試験のシミュレーションから、摩耗量が最も大きいのは未圧縮試料であり、圧縮比が大きくなるにつれてその摩耗量も低下する傾向が明らかになった。

以上の結果より、今回我々が新しく開発した圧縮配向結晶化 UHMWPE は力学的諸物性に優れ、特に、耐摩耗性が従来のものより著しく改良されたことから、人工関節摺動材料として有望であるといえる。

9. 新しい生体内分解吸収性高分子に関する研究

生体器官の多くは自己修復能力を有するため、生体組織の損傷が回復するまでの一定期間、生体の機能を代行し手助けするものの治癒後は速やかに消失してしまう外科用材料が医療の現場で切望されている。当研究室では既にポリグリコール酸（PGA）やポリ乳酸（PLA）をベースとした吸収性の外科用縫合糸、吸収性骨固定材、および吸収性歯周病治療膜等を臨床の場に提供してきた。しかし、それらの人工材料も、まだ満足できるものではない。そこで、上記のPGAやPLAよりも優れた生体内分解吸収性の外科用材料の検索研究としてポリカーボネート系のポリマーの新規合成とその物性に関する研究を行っている。また、古くから臨床で用いられているゼラチンの力学的性質と分解吸収性の改良を行うことにより、新しい機能の発現に関する研究も行っている。

10. 生体関節軟骨に近い人工関節軟骨

現在、部分的な関節軟骨の損傷においても、適切な治療法がないため、病的でない部分の骨軟骨を含め、多量の骨切除を行う全置換型の人工関節に置きかえられている。この人工関節は、関節疾患に悩む患者にとって大きな恩恵を与えている。しかし、一方で人工関節手術の合併症、特に loosening の高い発生率や人工関節周辺の骨破壊に伴う再手術の必要性等の問題が生じている。そこで当研究室では、関節軟骨がもつ優れた力学的性質を具備した人工関節軟骨材料を開発することにより、関節の病変部のみを置換し健全な軟骨下骨梁を残す新しい人工関節軟骨の開発をめざしている。当研究室にて新しく開発した高強度・高弾性率ポリビニルアルコールハイドロゲルが人工関節軟骨材料として使用できる可能性を見いだした。

11. PVAハイドロゲルを用いた人工椎間板

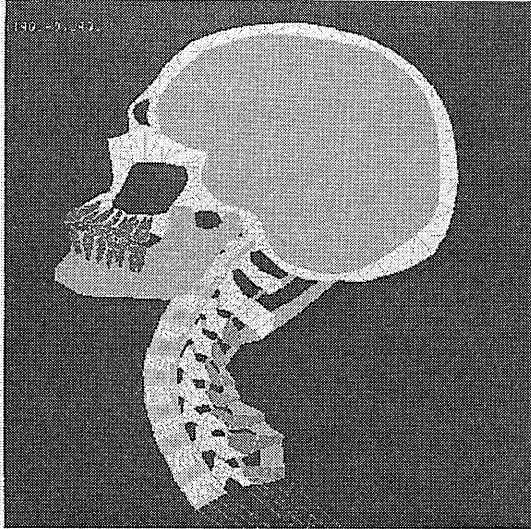
腰部の椎間板障害に対してもっぱら行われている脊椎固定術は脊椎外科の分野において重要な手術療法であるが、固定術による可動性の欠如は非固定隣接椎間板に過大な負荷を与え、その影響は臨床的に無視し得ない。損傷を受けた脊柱に支持性と可動性を同時に回復させるには、人工椎間板の開発が必要である。

我々は、人工椎間板の材料として良好な生体適合性を有し、含水率と重合度を変化させることにより強度を制御することができる材料であるポリビニルアルコールハイドロゲル（Poly vinylalcohol Hydrogel: PVA-H）の適用の可能性を検討している。

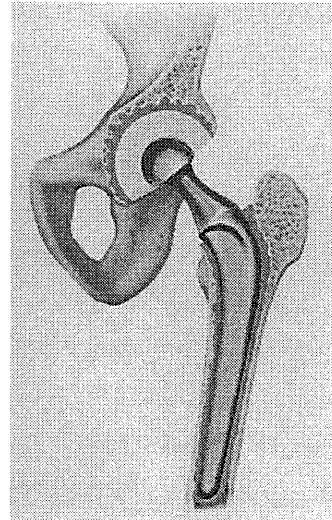
12. 医療用ハイドロゲルに関する研究

生体組織と水とは密接な関係にあるが、中でも生体の軟組織は20～90%もの多量の水を含んでおり、生体にとって水の役割は極めて甚大である。軟組織代替用の医療用ハイドロゲル、あるいは医療用材料としてのハイドロゲルに関する研究として高強度透明ポリビニルアルコールやポリビニルアルコールとポリウレタンとのブレンドによる、新しい機能や物性を有するハイドロゲルの合成に関する研究を行っている。

（文責 堤）



頸部むち打ち損傷メカニズムの解明



耐摩擦・摩耗特性に優れた人工
関節用ポリエチレンの開発

The research activities in this department cover the analyses on the dynamic behavior of the living-tissue and the simulation methods for designing artificial organs.

Areas of study include:

1. Simulation on the dynamic adaptation process of the bone.
2. The analysis of mechanical characteristics in the isometric contraction of muscles for the purpose of the artificial heart support.
3. The physical properties of filling materials which is optimum as balloon for the occlusion of cerebral aneurysm.
4. Impact measurements and analyses of shock absorption by the living tissues and materials.
5. 3D morphometry system for surgical operation simulation.
6. Medical virtual reality (VR) systems.
7. CAD/CAM systems.
8. New materials for the prosthesis.
9. Development of novel UHMWPE bearing material for artificial joint.
10. Development of artificial articular cartilage.
11. Development of intervertebral disk using PVA hydrogel.
12. Synthesis and properties of new biodegradable polymers.
13. Applications of biodegradable polymers for regeneration of organ functions.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

- 皮膚縫合に関する3次元力学解析. 吉田宏昭, 堤 定美, 水沼雅齊, 梁井 皎. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19: 233-236, 1998.
- 人工歯根の振動特性に関する研究. 太田 信, 村瀬晃平, 伊藤智恵, 堤 定美. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19: 303-306, 1998.
- 下顎骨骨折における術後のミニプレートの生体内ひずみ測定 - 治癒過程における応力負担の変化 -. 杉浦 勉, 堀内克啓, 吉岡 稔, 杉村成仁, 堤 定美. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19: 347-351, 1998.
- 配向結晶化UHMWPEの耐摩耗性. 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 池内 健, 岡 正典. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19: 461-465, 1998.
- ポリジメチルトリメチレンカーボネートの合成とその物性. 水野慎一, 中島直喜, 堤 定美, 玄 丞然. 高分子論文集 55(6):323-327, 1998.
- 犬膝関節軟骨およびポリビニルアルコールヒドロゲル人工関節軟骨の走査型電子顕微鏡および原子間力顕微鏡観察. 松村和明, 玄 丞然, 岡 正典, 牛尾一康, 堤 定美. 高分子論文集 55(12):786-790, 1998.
- Numerical Simulation of Endovascular Balloon Occlusion for Cerebral Aneurysms. T. Minoura, N. Sakai, S. Tsutsumi. ASME.BED- 39: 51-52, 1998.
- Impact Analysis of Whiplash Injuries in Rear-end Collisions. H. Yoshida, Y. Miyajima, S. Tsutsumi. ASME.BED-39: 147-148, 1998.
- Wear-resistant Properties of Newly 3-D Oriented UHMWPE for Artificial Joints. M. Ohta, S.H. Hyon, M. Oka, S. Tsutsumi. ASME.BED-39: 355-356, 1998.
- 超高純度チタンの生体応用に向けての検討 第1報 生体内埋入による変性と病理学的検討. 黒川正人, 桑原秀行, 堤 定美, 西村善彦, 大橋健夫. 生体材料 16(5):260-265, 1998.
- 超高純度チタンの生体応用 第2報 締結ワイヤーとしての物性の検討. 島田毅昭, 高垣大輔, 澤村一郎, 大橋健夫, 黒川正人, 堤 定美, 桑原秀行, 西村善彦. 生体材料 16(6):328-337, 1998.
- Biodegradation and tumorigenicity of implanted plates made from a copolymer of ϵ -caprolactone and L-lactide in rat. T. Nakamura, Y. Shimizu, Y. Takimoto, T. Tsuda, Y-H. Li, T. Kiyatani, M. Teramachi, S-H. Hyon, Y. Ikada, K. Nishiya, J. Biomed. Mater. Res., 42:475-484, 1998.
- Occlusive Effects of lactic Acid-Glycolic Acid Copolymer Membrane on Gingival Fibroblasts in Vitro. K. Kubo, N. Tsukasa, K. Iki, M. Uehara, A. Shimotsu, Y. Seto, S.H. Hyon, Y. Ikada, T. Kubota, T. Sueda. J. Biomed. Mater. Res., 39:554-559, 1998.
- 新しい生体組織接着剤, 改良型 α -シアノアクリレートの軟組織接着剤. 玄 丞然, 中島直喜, 山田圭介, 宮本 享. 日本接着学会誌 34:162-166, 1998.
- Effects of the Residual Monomer on the Degradation of DL-lactide Polymer. S.H. Hyon, K. Jamshidi, Y. Ikada. Polymer International, 46:196-202, 1998.
- 犬用人工椎間板の力学的特性 (第二報) - 人工椎間板置換による犬腰椎運動分解の力学特性の経時的変化 -. 中

- 村明大, 岡 正典, 由良茂人, 速水 尚, 玄 丞休, 戸田口淳也, 坂口一彦, 中村孝志. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19: 77-81, 1998.
- UHMWPEの摩耗を減少させるために. 岡 正典, 玄 丞休, 太田 信, 堤 定美, 池内 健. バイオエンジニアリング論文集 10:94-95, 1998.
- ポリ乳酸繊維の加水分解に伴う形態変化. 玄 丞休. 繊維学会誌 54:527-531, 1998.
- Therapeutic effects of 5-fluorouracil microspheres on peritoneal carcinomatosis induced by colon 26 or B-16 melanoma in mice. A. Hagiwara, C. Sakakura, M. Sirasu, J. Yamasaki, T. Togawa, T. Takahashi, S. Muranisi, S.H. Hyon, Y. Ikada. Anti-Cancer Drugs, 9: 287-289, 1998.

2) 著書

- インプラントと生体力学, 口腔インプラントの臨床. 堤 定美. 国際口腔インプラント会議 (編) 医学情報社 (東京) :34-45, 1998.

3) 総説

- 医療用具業界生き残りの条件. 堤 定美. 未来医学 14:40-43, 1998.
- インプラントの材料の特性 ―生体力学的適合性―. 堤 定美. 日本歯科医学会雑誌 17:106-109, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

- SEM像の立体視: 木村周平, 堤 定美. 第24回歯科人工知能研究会 (1998. 2. 1. 大阪)
- 生体力学とVRシステムにおけるシミュレーション医工学の技術: 堤 定美, 玄 丞休, 南部敏之ほか. 平成9年度生体医療工学研究センター講演会 (1998. 2. 4. 京都)
- Kinematic Analysis of a Mastication Robot Employing the 6-Degree-of-Freedom Parallel Mechanism: G. Khan, S. Tsutsumi, T. Nambu, 平成9年度生体医療工学研究センター講演会 (1998. 2. 4. 京都)
- Numerical Simulations of Endovascular Balloon Occlusion for Cerebral Aneurysms: T. Minoura, N. Sakai, A. Sadato, S. Tsutsumi: The 10th International Conference on Mechanics in Medicine and Biology (1998. 3. 5. Honolulu USA)
- UHMWPEの摩耗を減少させるために: 岡 正典, 玄 丞休, 太田 信, 堤 定美, 中村孝志. 第28回日本人工関節学会 (1998. 3. 5~6. 金沢)
- 骨粗鬆症と骨梁配列に関する生体力学的シミュレーション: 堤 定美. 第8回京滋骨粗鬆研究会 (1998. 3. 7. 京都) (招待講演)
- Computer-Aided-Instruction by Virtual Reality System in Clinical Dentistry: S. Tsutsumi, 10th Saudi International Dental Meeting (1998. 3. 23-26, Riyadh, Saudi Arabia) (招待講演)
- Computer Biomechanical Simulations of Implants, TMJ: S. Tsutsumi, Tooth Movements and Bone Remodeling Process, 10th Saudi International Dental Meeting (1998. 3. 23-26, Riyadh, Saudi Arabia) (招待講演)
- New Tougher Glass-Ceramic Material for Dental Restorations: S. Tsutsumi, M. Fukuma. 10th Saudi International Dental Meeting (1998. 3. 23-26, Riyadh, Saudi Arabia) (招待講演)
- New Titanium Casting Method with And/or without Investment: S. Tsutsumi. 10th Saudi International

- Dental Meeting (1998. 3. 23-26, Riyadh, Saudi Arabia) (招待講演)
- Impact Analysis of Dental Implants: S. Tsutsumi. 中華牙医学会第21次学術研討会 (1998. 4. 10-12. 台中, 台湾)
(招待講演)
- ポリビニールアルコール/ポリウレタンブレンドフィルムの粘弾性: 小野貞治, 玄 丞然, 堤 定美, 村上昌三,
こうじ谷 信二. 第47回高分子学会 (1998. 5. 27~29. 京都)
- ゼラチンの分子配向による高強度化: 岡本賢二, 中島直喜, 堤 定美, 玄 丞然. 第47回高分子学会 (1998. 5.
27~29. 京都)
- 人工関節用UHMWPEの結晶配向構造と力学特性: 太田 信, 玄 丞然, 岡 正典, 村上昌三, こうじ谷 信三,
堤 定美. 第47回高分子学会 (1998. 5. 27~29. 京都)
- シアノアクリレート系生体組織接着剤: 玄 丞然, 中島直喜, 山田圭介, 宮本 享. 繊維学会シンポジウム (1998.
6. 22~24. 東京)
- Parallel Robots for 3-D Digitizing and Motion-controlling in Clinical Dental Meeting: S. Tsutsumi, T.
Nambu, 76th International Association for Dental Research (1998. 6. 24-27, Nice, France)
- Development of "Fukuoka TMJ Total Prosthesis": T. Simoda, S. Tsutsumi, Y. Takayama, T. Honda. 76TH
international Association for Dental Research (1998. 6. 24~27, Nice, France)
- 犬膝関節軟骨およびPVAハイドロゲル人工関節軟骨のAFM観察: 松村和明, 玄 丞然, 堤 定美, 岡 正典, 牛
尾一康. 第44回高分子研究発表会 (1998. 7. 10. 神戸)
- Computer Simulations on Biomechanics in Dentistry: S. Tsutsumi. China Medical University Conference in
Dentistry (1998. 7. 22-23, Shenyang, China) (特別講演)
- Wear Properties of UHMWPE Crystallized under Uniaxial Compression: S.H. Hyon, M. Ohta, S. Tsutsumi, M.
Oka. 37th International Symposium on Macromolecules. (1998. 7. 12-17, Gold Coast, Australia)
- CAD/CAM Systems in Dentistry: S. Tsutsumi. China Medical University Conference in Dentistry (1998. 7.
22-23, Shenyang, China) (特別講演)
- PVAハイドロゲルを用いた人工椎間板の開発: 玄 丞然, 由良茂人, 岡 正典, 中村明大, 坂口一彦. 第27回医
用高分子シンポジウム (1998. 7. 23~24. 東京)
- Computer Simulation of Bone Remodeling in the Maxillofacial Region: S. Tsutsumi, Y. Maeda, M. Sogo, Y.
Inoue, 3rd World Congress of Biomechanics, (1998. 8. 2-8, Sapporo)
- Evaluation of Stress Bearing of Miniplates during Mandibular Bone Healing by Strain Gauges in vivo: T.
Sugiura, K. Horiuchi, M. Sugimura, S. Tsutsumi, 3rd World Congress of Biomechanics (1998. 8. 2-8,
Sapporo)
- Mechanical Properties of UHMWPE Crystallized under Uniaxial Compression: M. Ohta, S.-H. Hyon, S.
Tsutsumi. 3rd World Congress of Biomechanics (1998. 8. 2-8, Sapporo)
- A Numerical Simulation Study for an Endovascular Balloon Occlusion for Cerebral Aneurysms: T. Minoura, N.
Sakai, A. Sadato, S. Tsutsumi. 3rd World Congress of Biomechanics, (1998. 8. 2-8, Sapporo)
- Development of Artificial Osteo-chondral Composite Material: M. Oka, K. Ushio, T. Nakamura, S.H. Hyon,
Third World Congress of Biomechanics (1998. August. 2-8, Sapporo)
- Precision Casting Process for Titanium Using Copper Die Part 2. Combination with Conventional Investment:
S. Tsutsumi, H. Kuwahara, J. Morinaga, et al, 4th International Symposium on Titanium in Dentistry

(1998. 9. 2-4, Geneva, Switzerland)

軽度架橋UHMWPEの圧縮による構造発現: 太田 信, 玄 丞然, 村上昌三, こうじ谷 信三, 堤 定美, 河口昭義. 繊維学会秋季研究発表会 (1998. 9. 28~29. 岐阜)

ポリビニルアルコール/ポリウレタンブレンドフィルムの機械的特性と抗血栓性: 小野貞治, 堤 定美, 玄 丞然, 第47回高分子討論会 (1998. 9. 30~10. 2. 名古屋)

新しい生体分解吸収性高分子の開発とその物性: 水野慎一, 中島直喜, 堤 定美, 玄 丞然. 第47回高分子討論会 (1998. 9. 30~10. 2. 名古屋)

軽度架橋UHMWPEの圧縮による配向結晶化: 太田 信, 玄 丞然, 村上昌三, こうじ谷 信三, 堤 定美. 第47回高分子討論会 (1998. 9. 30~10. 2. 名古屋)

Present and Future of CAD/CAM : Tsutsumi, S., 3rd International Congress of Dental Technology (1998.10.31-11.2, Yokohama.) (招待講演)

Numerical Simulations of Endovascular Balloon Occlusion for Cerebral Aneurysms: T. Minoura, N. Sakai, S. Tsutsumi, The 1998 International Mechanical Engineering Congress (1998. 11. 15-20, Anaheim, USA)

Impact Analysis of Whiplash Injuries in Rear-end Collisions: H. Yoshida, Y. Miyajima, S. Tsutsumi, The 1998 International Mechanical Engineering Congress (1998. 11. 15-20, Anaheim, USA)

Wear-Resistant Properties of Newly 3-D Oriented UHMWPE for Artificial Joints: M. Ohta, S.-H. Hyon. S. Tsutsumi. The 1998 International Mechanical Engineering Congress (1998. 11. 15-20, Anaheim, USA)

L-ラクチド/トリメチレンカーボネート共重合体の合成とその物性: 水野慎一, 中島直喜, 堤 定美, 玄 丞然. 第20回日本バイオマテリアル学会 (1998. 11. 16~17. 名古屋)

ポリビニルアルコール/ポリウレタンブレンドフィルムの構造とその物性: 小野貞治, 堤 定美, 玄 丞然. 第20回日本バイオマテリアル学会 (1998. 11. 16~17, 幕張)

圧縮配向結晶化UHMWPEの耐摩耗性: 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 岡 正美. 第20回日本バイオマテリアル学会 (1998. 11. 16~17, 幕張)

圧縮配向結晶化UHMWPEの力学特性: 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 岡 正美. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19~20, 宮崎)

PVA-Hの生体内安定性評価: 牛尾一康, 岡 正美, 玄 丞然, 速水 尚, 由良茂人, 森川将名, 中村孝志. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19~20. 宮崎)

生体組織工学研究部門

生体分子設計学分野

Department of Molecular Interaction and Tissue Engineering

【研究概要】

器官形成とその機能の維持は、細胞増殖、分化、細胞死のバランスが巧妙に保たれることによって実現される。組織としての統合性を保持するために、その構成細胞は、細胞増殖・分化因子や細胞外マトリックスとの相互作用を介して、周囲の情報をキャッチしている。本研究分野では、硬組織（特に軟骨や骨）の形成と再生修復、組織血管化の分子機構の解明を主たるテーマとして、細胞レベルや分子レベルでの解析を行っている。現在の研究テーマは、以下の通りである。

- **軟骨分化の分子機構に関する研究**：大部分の骨は、胎生期にまず軟骨として形成される。器官形成の過程で、未分化な間充細胞の凝集を経て分化する軟骨細胞は、脊柱を作る椎骨や四肢骨の原基を形作る。軟骨性骨原基では、軟骨細胞がまず特異的な細胞外マトリックスを産生しながら旺盛に増殖する。やがて、成熟を遂げた軟骨細胞は肥大化して細胞周囲のマトリックスを石灰化する。すると、それまで無血管に保たれていた軟骨組織に血管が侵入する。この血管侵入を契機として、軟骨は骨に置換される。本研究室では、マウスの胚性腫瘍細胞由来のクローン化細胞株 ATDC5 を用いて軟骨の初期分化から石灰化に至る終末分化を再現する *in vitro* 軟骨分化モデルを構築した。本培養系を用いて、軟骨分化の分子機構の解析、軟骨分化制御因子の検索・同定を行っている。
- **軟骨から骨への置換の分子機構に関する研究**：血管に富む骨組織とは対照的に、軟骨は、通常、無血管に保たれる。しかしながら、内軟骨性骨形成においては例外的に、軟骨性骨原基に血管が侵入し、これが契機となって骨組織への置換が開始される。組織の血管化は、血管新生促進因子と抑制因子の総和によるバランスで決定されと考えられている。従って、骨形成過程は、組織が血管侵入抵抗性から血管新生許容性への転換を例証する典型的なモデルとなっている。軟骨性骨原基は、骨への置換に先立って、血管新生抑制因子と促進因子のバランスが逆転して、血管侵入が許容される環境が作られる。本研究室では、ウシの骨端軟骨に新規の細胞制御因子を発見し、chondromodulin-I (ChM-I) と名付けた。ChM-I は、軟骨細胞の増殖・分化を促進する一方で、血管新生を抑制することを明らかにした。ChM-I は軟骨性骨原基の無血管ゾーンに限局して発現し、ChM-I 蛋白は軟骨から骨への置換を抑制する。現在、ChM-I の軟骨性骨原基での無管ゾーン特異的な発現制御を転写レベルで解析を進めている。次いで、軟骨細胞の増殖を促進する因子としてchondromodulin-II (ChM-II) を発見し、破骨細胞の誘導活性を示すことを見いだした。ChM-II が血管侵入に続く破骨〈破軟骨〉細胞による石灰化軟骨の吸収と侵入血管腔の確保に機能していると考え、その分子機序についても解析を進めている。
- **関節軟骨の修復メカニズムに関する研究**：軟骨性骨原基として形成された軟骨は、発生・成長過程で大部分が骨に置換し、成体ではわずかに関節表面を覆うのみである。血管に富み旺盛な再生能力をもつ骨組織とは逆に、関節軟骨は極めて再生能力に乏しい組織である。関節表面の軟骨が損傷を受けると容易に変形性関節炎へ移行し、関節表面を再び硝子軟骨で再生させることは極めて困難である。本研究室では、ウサギ関節軟骨全層欠損モデルを用いて、軟骨修復機構の解析を行っている。本修復モデルは軟骨初期分化を解析する有用な *in vivo* モデルとなり、軟骨再生に必要な組織幹細胞の増殖・分化制御の分子機序の解明と臨床応用に結実するものと期待している。

- 軟骨由来抗血管新生因子による血管新生の制御に関する研究：血管新生は、胎仔の発育過程、黄体形成、創傷治癒などの正常の過程だけでなく、血管腫、固形腫瘍の増殖、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節症などの種々の疾患において認められる。血管新生では、1) 血管の基底膜・細胞外基質の破壊、2) 血管内皮細胞の遊走、3) 血管内皮細胞の増殖亢進、4) 血管内皮細胞の管腔形成という現象が相次いで起こる。本研究室では、軟骨由来血管新生抑制因子として同定された ChM-I の作用メカニズムの解析、血管新生の抑制による抗腫瘍因子としての応用の基盤を確立することを目指している。 (文責 宿南)

We are aiming at the elucidation of molecular interactions and signaling networks underlying bone and cartilage formation. Our current research efforts are focused on the following studies: (1) Molecular mechanisms of chondrogenic differentiation and calcification; (2) Regulatory mechanisms of replacement of cartilage by bone; (3) Molecular mechanisms of cartilage regeneration (4) Action mechanisms of cartilage-derived anti-angiogenesis factor (chondromodulin-I, ChM-I) and its therapeutic applications for angiogenic diseases.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

- Functional Analysis of Diastrophic Dysplasia Sulfate Transporter; Its Involvement in Growth Regulation of Chondrocytes Mediated by Sulfated Proteoglycans. H. Satoh, M. Susaki, C. Shukunami, K. Iyama, T. Negoro, and Y. Hiraki. *J. Biol. Chem.* 273: 157-166, 1998.
- Mutational analysis of the DTDST gene in a Japanese patient with achondrogenesis type IB. G. Cai, M. Nakayama, Y. Hiraki, and K. Ozono (1998) *Am. J. Med. Gene.* 78, 58-60, 1998.
- Sequential progression of the differentiation program by bone morphogenetic protein-2 in chondrogenic cell line ATDC5. C. Shukunami, Y. Ohta, M. Sakuda, and Y. Hiraki. *Exp. Cell Res.* 241: 1-11, 1998.
- Expression of the cartilage-specific functional matrix chondromodulin-I mRNA in rabbit growth plate chondrocytes, and its responsiveness to growth stimuli in vitro. C. Shukunami, Y. Hiraki. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 249: 885-890, 1998.

2) 著書および総説

- Chondrogenic differentiation of mouse clonal cell line ATDC5; Differentiation-dependent expression of extracellular matrix genes. Y. Hiraki, C. Shukunami, and K. Ishizeki. *Extracellular Matrix - Cell Interaction - Molecules to Diseases* (ed by T. Ohyama, Y. Ninomiya and T. Nishida). Japan Scientific Societies Press, 1998.
- Chondromodulin-I の発現パターンとその骨形成における役割. 宿南知佐, 井上博之, 猪山賢一, 開 祐司. *Connective Tissue*, 29: 285-290, 1998.

● 学会等の講演 ●

1) 学会・研究会発表

ステロイドホルモンはTGF- β superfamily遺伝子の発現を調節し軟骨前駆細胞株ATDC5の軟骨分化を制御する.

秋山治彦, 中村孝志, 滋野長平, 小西淳二, 開 祐司. 第13回ビタミンDワークショップ (1998. 2. 10 横浜)

Chicken Chondromodulin-I cDNAのクローニングと初期胚における発現パターンの解析. 宿南知佐, 開 祐司.

第45回マトリックス研究会 (1998. 4. 30 秋田)

Chondromodulin-Iの内軟骨性骨形成における役割. 宿南知佐, 猪山賢一, 開 祐司. 日本発生生物学会第31回大会. (1998, 5. 28 熊本)

関節軟骨全層欠損の修復過程に及ぼすPTHの影響. 工藤智志, 水田博志, 大塚 豊, 高木克公, 開 祐司. 第13回日本整形外科学会基礎学術集会. (1998. 5. 25 名古屋)

組換えヒトChondromodulin-IのCHO細胞による生産およびその血管新生抑制作用. 光井かおり, 高野貴晴, 佐藤睦美, 高橋和展, 近藤 淳, 開 祐司. 第71回日本生化学会大会. (1998. 10. 14 名古屋)

ATDC5細胞の軟骨分化過程に発現するFGFR3 acid box欠損型と挿入型の機能の解析. 清水昭男, 多田孝一郎, 開 祐司, 宿南知佐, 瀬尾美鈴. 第71回日本生化学会大会. (1998. 10. 14 名古屋)

唾液腺多形性腺腫におけるコンドロモジュリン-Iの発現と乏血管性間質. 劉 波, 程 瑤, 豊島公栄, 大竹祥子, 宿南知佐, 開 祐司, 朔 敬. 第40回歯科基礎医学会学術大会. (1998. 10. 17 名古屋)

Chondromodulin-I is a novel anti-angiogenic factor which induces apoptosis in endothelial cells. M. Mogi, K. Fukuo, T. Suhara, S. Morimoto, and Y. Hiraki. The 71st Scientific Sessions of American Heart Association (1998. 11. 8 USA)

PTH inhibits chondrogenic differentiation in the prepair of full-thickness defects of articular cartilage. H. Mizuta, S. Kudo, Y. Otsuka, K. Takagi, and Y. Hiraki. The 12th Western Pacific Orthopaedic Association Congress (WPOA) (1998. 11. 2 福岡)

2) 講演・シンポジウム

1998. 2. 9. 開 祐司 (新潟大学歯学部) 軟骨分化とその制御 大学院特別セミナー

1998. 7. 1. 開 祐司 (関西眼科先進医療研究会) Chondromodulin-Iと血管侵入の制御 特別講演

1998. 10. 21. 開 祐司 (第111回日本医学会シンポジウム『再生医学—基礎と治療への応用—』) コンドロモジュリンと軟骨再生 シンポジスト

1998. 10. 14. 開 祐司, 光井かおり, 速水 正, 宿南知佐, 遠藤直人, 近藤 淳. (第71回日本生化学会大会シンポジウム『血管新生とその病気』) 血管内皮細胞増殖阻害因子Chondromodulin-Iとその抗腫瘍活性 シンポジスト

1998. 10. 21. Y. Hiraki (International Symposium for Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University) Regulation of vascular invasion into cartilage during endochondral bone formation. シンポジスト

1998. 10. 31. 開 祐司 (第41回関西カルシウム懇話会) 軟骨の分化と再生におけるFGFシグナルの役割 特別講演

1998. 12. 8. 開 祐司（第37回サントリー醸造微生物研究会）軟骨由来血管新生抑制因子Chondromodulin-I 特別講演

生体材料学分野 Department of Biomaterials

【研究概要】

本研究領域の主目的は医用材料の材料科学的分子設計である。以下に現在における研究内容を概説する。

1. 生体適合性材料に関する研究

現在、臨床的に使用されている材料は未だ完全な生体適合性を示すものが得られていない。より完全な生体適合性材料の開発が強く望まれている。

生体適合性には材料全体のバルクの性質が関与する力学的適合性と材料の表面が主役を果たす界面適合性に大別できる。本研究領域では、主に後者の界面適合性を中心に研究を行っている。基本的な考え方としては、力学的性質の優れた材料を選び、それを最終利用に近い形状に加工してから、表面をグラフト重合あるいはグラフト反応によって改質して生体適合性を与えるものである。生体に対して非異物性の要求される場合には、生物学的に不活性な非イオン性水溶性高分子を材料表面にグラフト化する。逆に、接触する生体軟組織との間に接着性の要求される場合には、コラーゲンのような細胞接着性タンパク質を共有結合によってグラフト固定化する。一方、生体硬組織との間に接着性の要求される場合には、リン酸基を含むモノマーをグラフト重合させた人工材料表面に、硬組織の主要な無機成分であるハイドロキシアパタイトを沈着させておく。

上記研究に必要な基礎科学の一つは高分子表面化学である。ところが、この高分子表面化学には未開拓の部分が多く、われわれは、その空白を埋めるための基礎研究を行っている。例えば、グラフト化表面の水との界面における電位や他の材料との摩擦特性、さらに原子間力顕微鏡を用いて微視的に形態、接着さらに摩擦特性の研究も行っている。

2. 組織工学用材料に関する研究

生体のもつ高度な化学機能を人工材料のみで創り出すことはきわめて困難である。そこで生体成分と人工材料との複合化が試みられている。材料に求められる特性としては、生細胞が十分な機能を発揮できる環境を提供することである。用いる細胞は、膵臓のランゲルハンス島、肝実質細胞、軟骨細胞、血管内皮細胞などであり、それぞれ、人工膵臓、人工肝臓、人工軟骨、人工血管などの開発を目指している。これらに用いる人工材料は人工膵臓と人工肝臓では、免疫隔離膜としてのハイドロゲルと、軟骨組織の再生では足場としての生体吸収性材料である。

3. 生体吸収性材料の開発

われわれの生体組織の殆どは、損傷を受けると自己修復するが、もとの組織にできる限り近い形態に修復させるためには、何らかの支持、補強、足場などを必要とする。縫合糸による吻合がその典型例である。しかし、組織再生の足場などに用いた材料が非吸収性ならば、組織再生後、再手術によってその材料を体内から除去する必要が多くあり、患者にとっても大きな苦痛となる。そこで、その一時的材料として生体吸収性材料が有用となる。われわれは、まず、ポリグリコール酸から研究を開始し、国産で初めての生体吸収性縫合糸の企業化に成功した。

ついでポリ乳酸に関する研究も行い、現在、ポリ乳酸から骨接合用ネジを作成し、これも企業化した。さらに、基礎研究また臨床研究を進めてきたコラーゲンとシリコンとからなる人工皮膚は、昨年に市販された。

4. ドラッグ送達用材料に関する研究

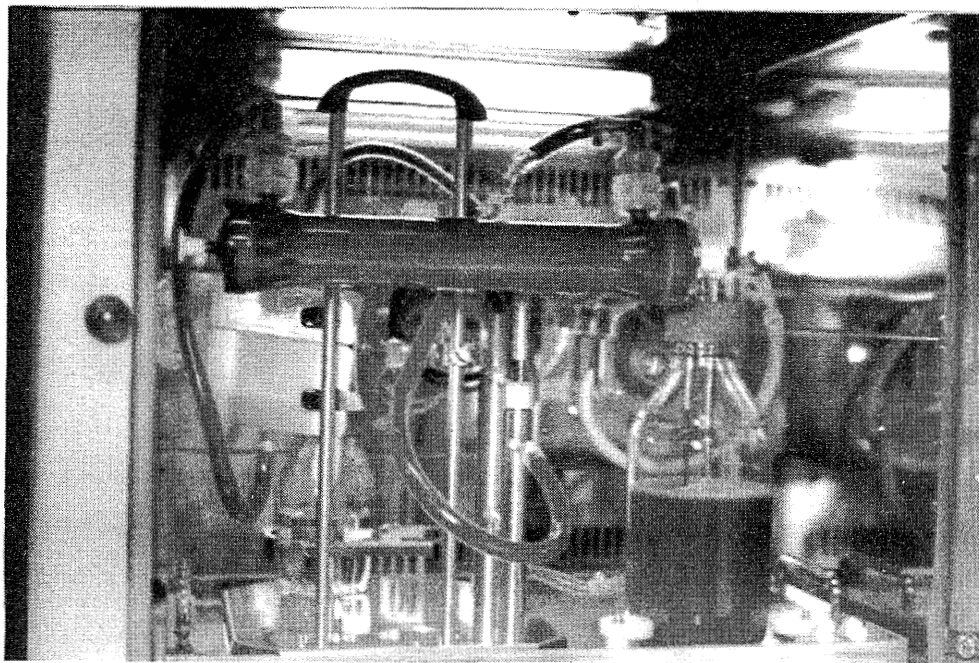
薬物療法にドラッグは不可欠であるが、現在のドラッグは対症的に使用され、その治療成果は決して高くない。そこで提唱されたのが、より高い治療効果を目指した体内へのドラッグの新しい送り込みシステム、つまりDrug Delivery System (DDS) である。これに大きな役割を果たすと期待されているのが、高分子生体材料であり、すでにシリコン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、グリコール酸-乳酸共重合体などがDDS用高分子として、臨床に用いられている。われわれは、ポリペプチドドラッグのDDSとして、ゼラチンとポリペプチドとの複合体を作成し、その複合体がより優れた治療効率を持つことを明らかにした。さらに、種々の水溶性高分子および高分子微粒子の体内動態を調べ、それらの結果を基に種々のポリペプチド薬物の高分子複合化製剤も合成し、その薬理活性を研究している。種々の低分子量薬物の徐放製剤も、乳酸オリゴマーなどを用いて調整している。

5. 耐摩耗性に優れた人工関節用材料の開発

今日の整形外科用高分子材料の中で最も大きな問題を抱えているのは、人工関節用摺動材料である。現在、摺動部の材料として、耐摩耗性の最も優れた材料として超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) が用いられているが、未だ満足いく材料ではない。UHMWPE の配向状態下での電子線照射あるいはイオン注入によって架橋を導入し、表面層の硬度と強度を高めて耐摩耗性の向上を試みている。

6. 固定化酵素に関する研究

人工生体組織材料のみでは得られない生物学的高次機能を付与するために、酵素や細胞などの生体由来物質と人工材料との組合せによるハイブリッド化型人工臓器の設計に資する基礎的知見を集積し、あわせて酵素診断や酵素治療に役立つ固定化酵素を新規に設計するために、酵素の有効な固定化法および担体用素材の系統的な検索を行った。特に、高い酵素活性を維持しながら酵素安定性を飛躍的に向上させるための固定化法の確立と有用な高分子素材の開発に重点を置いて、それらの基礎的知見の集積を試みた。また、水溶性高分子で酵素を就職することにより、酵素活性の改善、酵素安定性の向上、さらに、酵素作用時の取り扱いの簡便化についての開発研究



を進め、可溶性酵素を用いた診断・治療などの医療応用、工業・環境分野への応用を目指した研究もすすめた。

7. 生体適合性医用材料の放射線滅菌法の確立

酵素や細胞組織などの一連の生理活性体と人工材料を複合化したハイブリッド医用材料の効果的な滅菌法としては放射線滅菌が有用となるが、現在まで材料に対する汚染菌の付着状況や指標菌の選定、生理活性体の機能低下を最小限に抑える線量範囲など、滅菌の保証に必要な情報が未だ充分ではない。本研究では、酵素タンパク質をモデルとして、酵素残存活性に及ぼす放射線量および線量率の影響を調べ、滅菌を達成するためのバイオペン制御について検討を進めた。また、生理活性体を含むバイオ人工材料や人工臓器の放射線滅菌法を確立するための最適の指標菌を検索するために衛生上重要な大腸菌などの環境微生物の放射線抵抗を調べた。

(文責 岩田)

Department of Biomaterials

The research activities in this department cover the synthesis of medical polymers and the design of biomaterials for tissue engineering. Areas of study include:

1. Application of bioabsorbable polymers to tissue engineering
2. Surface modification of polymers to attain biocompatibility
3. Polymer-cell systems
4. Synthetic membranes for artificial organs

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

Gelatin density gradient for isolation of islets of langerhans. T. Samejima, K. Yamaguchi, H. Iwata, N. Morikawa, and Y. Ikada. Cell Transplantation, 7: 37-45, 1998.

Blends of aliphatic polyesters. II. Hydrolysis of solution-cast blends from poly (L-lactide) and poly (ϵ -caprolactone) in phosphate-buffered solution. H. Tsuji and Y. Ikada. J. Appl. Polym. Sci., 67: 405-415, 1998.

Properties and morphology of poly (L-lactide). II. Hydrolysis in alkaline solution. H. Tsuji and Y. Ikada. J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem., 36: 59-66, 1998.

Surface characterization of ion-implanted polyethylene. O.N. Tretinnikov and Y. Ikada. J. Polym. Sci. B: Polym. Phys., 36: 715-725, 1998.

Occlusive effects of lactic acid-glycolic acid copolymer membrane on gingival fibroblast in vitro. K. Kubo, N. Tsukasa, K. Iki, M. Uehara, A. Shimotsu, Y. Seto, S.-H. Hyon, Y. Ikada, T. Kubota, T. Sueda. J. Biomed. Mater. Res., 39, 554-559, 1998.

Synthesis of monomeric and polymeric conjugates carrying a thrombin Inhibitor through an ester bond. H. Noguchi, H. Iwata, Y. Ikada. J. Biomed. Mater. Res., 39: 621-629, 1998.

Entrapment of islets into reversible disulfide hydrogels. N. Hisano, N. Morikawa, H. Iwata, Y. Ikada. J.

- Biomed. Mater. Res., 40: 115-123, 1998.
- Improvement of the micro-wear resistance of silicone by vacuum ultraviolet irradiation. V. N. Vasilets, K. Nakamura, Y. Uyama, S. Ogata and Y. Ikada. Polymer, 39(13), 2875-2881, 1998.
- Improvement of Adult Porcine Pancreatic Islet Isolation; employment of an Innovative Enzyme Solution. Y. J. Gu, K. Inoue, M. Miyamaoto, W.X. Cui, M. Tanaka, H. Setoyama, H. Hayashi, M. Imamura, H. Iwata, and Y. Ikada. Transplantation Proceedings, 30: 356-357, 1998.
- Tumor accumulation of poly (vinyl alcohol) of different sizes after intravenous injection. Y. Tabata, Y. Murakami, Y. Ikada. J. Controlled Release, 50: 123-133, 1998.
- Preparation of rapidly curable hydrogels from gelatin and poly (carboxylic acid) and their adhesion to skin. Y. Otani, Y. Tabata, and Y. Ikada. Macromol. Symp., 130: 169-177, 1998.
- A new resorbable monofilament suture. K. Tomihata, M. Suzuki, T. Oka, and Y. Ikada. Polymer Degradation and Stability, 59: 13~18, 1998.
- Bone regeneration by basic fibroblast growth factor complexed with biodegradable hydrogels. Y. Tabata, K. Yamada, S. Miyamaoto, I. Nagata, H. Kikuchi, I. Aoyama, M. Tamura, Y. Ikada. Biomaterials, 19: 807-815, 1998.
- Atomic force microscopic analysis of a porous membrane with pH-sensitive molecular valves. H. Iwata, I. Hirata, and Y. Ikada. Macromolecules, 31: 3671-3678, 1998.
- Therapeutic effects of 5-fluorouracil microspheres on peritoneal carcinomatosis induced by Colon 26 or B-16 melanoma in mice. A. Hagiwara, C. Sakakura, M. Shirasu, J. Yamasaki, T. Togawa, T. Takahashi, S. Muranishi, S.-H. Hyon, and Y. Ikada. Anti-Cancer Drugs, 9: 287-289, 1998.
- Comparison of bone regeneration in a rabbit skull defect by recombinant human BMP-2 incorporated in biodegradable hydrogel and in solution. L. Hong, Y. Tabata, M. Yamamoto, S. Miyamoto, K. Yamada, N. Hashimoto, and Y. Ikada. J. Biomater. Sci. Polymer Edn, 9 (9): 1001-1014, 1998.
- Surface crosslinking of polyethylene by electron beam irradiation in air. O.N. Tretinnikob, S. Ogata, and Y. Ikada. Polymer, 39(24): 6115-6120, 1998.
- Complexation of basic fibroblast growth factor with gelatin. Md. Muniruzzaman, Y. Tabata and Y. Ikada. J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 9(5): 459-473, 1998.
- Ectopic bone formation induced by biodegradable hydrogels incorporating bone morphogenetic protein. M. Yamamoto, Y. Tabata and Y. Ikada. J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 9(5): 439-458, 1998.
- Photolysis of a fluorinated polymer film by vacuum ultraviolet radiation. V. N. Vasilets, I. Hirata, H. Iwata, Y. Ikada. J. Polym. Sci. A: Polym. Chem. 36: 2215-2222, 1998.
- Microencapsulation of islets and model beads with a thin alginate-Ba²⁺ gel layer using centrifugation. Y. G. Park, H. Iwata and Y. Ikada. Polym. Adv. Technol. 9: 734-739, 1998.
- Effects of static magnetic field on bone formation of rat femurs. Q. C. Yan, N. Tomita, Y. Ikada. Medical Engineering & Physics, 20: 397-402, 1998.
- In vitro sorption and desorption of basic fibroblast growth factor from biodegradable hydrogels. Y. Tabata, A. Nagano, Md. Muniruzzaman, Y. Ikada. Biomaterials, 19: 1781-1789, 1998.
- A novel surgical glue composed of gelatin and N-hydroxysuccinimide activated poly (L-glutamic acid): Part

1. Synthesis of activated poly (L-glutamic acid) and its gelation with gelatin. H. Iwata, S. Matsuda, K. Mitsuhashi, E. Ito, Y. Ikada. *Biomaterials*, 19: 1869-1876, 1998.
- Clinical application of new bioabsorbable artificial dura mater: a preliminary report. S. Miyamoto, K. Yamada, I. Nagata, Y. Ikada, H. Iwata, Y. Ueno, L. Hong, K. Yamamoto, N. Hashimoto, H. Kikuchi. *J. Artif. Organs*, 1: 10-14, 1998.
- Hemostatic capability of rapidly curable glues from gelatin, poly (L-glutamic acid), and carbodiimide. Y. Otani, Y. Tabata, Y. Ikada. *Biomaterials*, 19: 2091-2098, 1998.
- Assessment of heat and storage conditions on γ -ray and electron beam irradiated UHMWPE by electron spin resonance. K. Nakamura, S. Ogata, Y. Ikada. *Biomaterials*, 19: 2341-2346, 1998.
- Histologic findings in polyacrylamide-coated polytetrafluoroethylene (PTFE) arterial grafts in the rat abdominal aorta. M. Maeda, A. Fukui, T. Nakamura, Y. Inada, S. Tamai, S. Haga, K. Tatsumi, H. Yamamoto, S. Ogata, H. Iwata, and Y. Ikada. *J. Reconstructive Microsurgery*, 14(7): 491-498, 1998.
- Growth factor release from amylopectin hydrogel based on copper coordination. Y. Tabata, Y. Matsui, Y. Ikada. *J. Controlled Release*, 56: 135-148, 1998.
- Blends of aliphatic polyesters. III. Biodegradation of solution-cast blends from poly (L-lactide) and poly (ϵ -caprolactone). H. Tsuji, A. Mizuno, Y. Ikada. *J. Appl. Polym. Sci.*, 70: 2259-2268, 1998.
- Effect of additives on gelation and tissue adhesion of gelatin-poly (L-glutamic acid) mixture. Y. Otani, Y. Tabata, Y. Ikada. *Biomaterials*, 19: 2167-2173, 1998.
- A model for oxygen transport in microencapsulated islets. H. Iwata, Y. G. Park, and Y. Ikada. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 530: 19-24, 1998.
- Comparison of release profiles of various growth factors from biodegradable carriers. Y. Tabata, M. Yamamoto, Y. Ikada. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 530: 13-18, 1998.
- Importance of the extracorporeal circulation rate in a bioartificial liver. H. Iwata, Y. G. Park, Y. Ikada. *Materials Science and Engineering*, C6: 235-243, 1998.
- Spacer effects on enzymatic activity of bromelain immobilized onto porous chitosan beads. H. Seno, K. Itoyama, K. Morimoto, T. Tagagishi, M. Oka, T. Hayashi. *Eur. Polym. J.* 34(7): 917-922, 1998.
- ダイアライザー膜素材の生体適合性の評価－血液量とヘパリンの影響－. 海本浩一, 林 壽郎. *生体材料* 16(2): 24-30, 1998.
- 血液透析患者の血小板寿命－体外循環の影響－. 海本浩一, 林 壽郎. *生体材料* 16(2): 31-35, 1998.
- ポリアミノ酸微粒子の調製を意図したグルタミン酸- γ -ベンジル-NCAの乳化重合. 後藤幸平, 山川芳彦, 吉田淑則, 林 壽郎. *生体材料* 16(3): 145-151, 1998.
- Anticoagulant effects of sulfonated polyisoprene. Y. Tamada, M. Murata, K. Makino, Y. Yoshida, T. Yoshida, T. Hatashi. *Biomaterials*, 19: 745-750, 1998.
- Studies on Biodegradable poly (hexano-6-lactone) fibers 1. Structure and properties of drawn poly (hexano-6-lactone) fibers. M. Mochizuki, N. Nakayama, R. Qian, B. Z. Jiang, M. Hiram, T. Hayashi, T. Masuda, A. Nakajima. *Pure & Appl. Chem.* 69(12): 2567-2575, 1998.
- L-グルタミン酸- γ -ベンジルNCAの水系乳化重合と粒状ポリアミノ酸の調製. 後藤幸平, 山川芳彦, 吉田淑則, 林 壽郎. *生体材料* 16(6): 315-322, 1998.

- スルホン化ポリイソプレンの血液化学検査へ及ぼす影響. 村田充弘, 後藤幸平, 林 壽郎他. 生体材料 16(6): 323-327, 1998.
- Structure and property of model peptides of proline/arginine-rich region in bactenecin 5. T. Niidome, H. Mihara, M. Oka, T. Hayashi, T. Saiki, K. Yoshida, H. Aoyagi. J. Peptide Res. 51: 337-345, 1998.
- Theoretical conformational analysis of Disulfide-kinked tetrapeptides Ac-Cys-Pro-Xaa-Cys-NHMe having hydrophobic Xaa amino-acid residues. Y. Ishikawa, Y. Hirano, J. Yoshimoto, M. Oka, T. Hayashi. Polym. J. 30(3): 256-261, 1998.
- Theoretical conformational analysis of Disulfide-kinked tetrapeptides Ac-Cys-Pro-D-Xaa-Cys-NHMe having hydrophobic Xaa amino-acid residues. Y. Ishikawa, Y. Hirano, J. Yoshimoto, M. Oka, T. Hayashi. Polym. Bull. 41: 623-629, 1998.
- Theoretical analysis of $\alpha\beta\alpha\beta\alpha\beta$ -type packing motifs formed by alternate intramolecular arrangements of three α -helices and three β -strands. M. Oka, T. Hayashi. Peptide Science, 1997: 95-97, 1998.
- Theoretical analysis of β -type packing motifs formed by intramolecular arrangements of β -strands. M. Oka, T. Hayashi. Peptide Science, 1997: 98-100, 1998.
- Theoretical analysis of $\alpha\beta\beta\alpha$ -type packing motifs formed by intramolecular arrangements of two α -helices and two β -strands. M. Oka, T. Hayashi. Peptide Science, 1997: 101-103, 1998.
- Irradiation effect on enzymatic activity of papain with ^{60}Co - γ -rays. M. Furuta, I. Ohashi, M. Oka, T. Hayashi. Rept. Progr. Polym. Phys. Jpn., 41: 559-562, 1998.
- Theoretical conformational analysis on model polypeptides of merozoite surface antigen. Y. Hirano, K. Tanabe, M. Oka, T. Hayashi. Rept. Progr. Polym. Phys. Jpn., 41: 575-578, 1998.
- Consumer attitudes to radiation and irradiated potatoes at "Radiation Fair" in Osaka, Japan. M. Furuta, T. Hayashi, Y. Hosokawa, T. Kakefu, and H. Nishihara. Radiat. Phys. Chem., 52(1-6): 67-71, 1998.

2) 著書および総説

- 再生医学 - 失った体はとりもどせるか. 筏 義人. 羊土社, 1998.
- 環境ホルモン. 筏 義人. 講談社, 1998.
- Surface modification of polymers by grafting, Y. Uyama, K. Kato, and Y. Ikada, Advances in Polymer Science, 137: 1-39, 1998.
- ティッシュエンジニアリング. 筏 義人. 金属, 68(3): 203-212, 1998.
- 組織工学の登場 - 特集に寄せて -. 筏 義人. 組織培養工学, 24(4): 130-132, 1998.
- ヒト硬膜によるプリオン病の予防対策としての人工硬膜の開発. 筏 義人. 日本臨床, 56(5): 1333-1341, 1998.
- Protein release from gelatin matrices, Y. Tabata, Y. Ikada. Advanced Drug Delivery Reviews, 31: 287-301, 1998.
- Preface. Y. Ikada. Advanced Drug Delivery Reviews, 31: 183-184, 1998.
- 物理的外部刺激を利用した癌の選択的治療の試み. 田畑泰彦, 筏 義人. Biotherapy, 12(7): 1045-1050, 1998.
- Biodegradable hydrogels for bone regeneration through growth factor release. Y. Tabata, M. Yamamoto, and Y. Ikada. Pure & Appl. Chem., 70(6): 1277-1282, 1998.
- 再生医工学の現状. 筏 義人. 34(9): 1125-1132, 1998.

- 人工臓器と再生医工学. 筏 義人. 最新医学 53(10): 2256-2261, 1998.
- Application of biomedical engineering to neurosurgery. Y. Ikada. Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 38: 772-779, 1998.
- 生体吸収性材料. 筏 義人. 生体適合性材料, バイオマテリアルと生体 -副作用と安全性, 中山書店, pp.31-38, 1998.
- Tissue engineering research trends at Kyoto University. Y. Ikada. Elsevier Science B.V., Y. Ikada and Y. Yamada, editors., pp. 1~14, Tissue Engineering for Terepetic Use 1., 1998.
- 医療用エラストマー. 林 壽郎. 日本ゴム協会誌 71(5): 243-250, 1998.
- 医療・介護用繊維の動向. 林 壽郎. 繊維と工業 54(10): 344-349, 1998.

● 学会等の講演 ●

- Polymeric Materials for Tissue Regeneration. Y. Ikada. International Symposium on Smart Polymers in Industry and Medicine (1998. 6. 5,6 神戸)
- Atomic Force Microscopic Observation of Molecular Valves on Environmental Sensitive Membranes. I. Hirata, H. Iwata, and Y. Ikada. International Symposium on Smart Polymers in Industry and Medicine. (1998. 6. 5,6 神戸)
- Promoted Bone Regeneration by Transforming Growth Factor b1 Released from Biodegradable Hydrogel. Y. Ikada, M. Yamamoto, Y. Tabata, L. Hong, S. Miyamoto and N. Hashimoto. Fifth European Symposium on Controlled Drug Delivery (1998. 4. 1-3 The Netherlands)
- Tissue Engineering Using Polymers. Y. Ikada. International Conference on Advances in Biomaterials and Tissue Engineering (1998. 6. 14-19 Italy)
- 中空糸型ハイブリッド人工肝臓の無肝犬を用いたin vivoでの機能評価. 棧敷俊信, 当舎武彦, 藤田 聡, 朴 泳建, 朱 伯儒, 岩田博夫, 筏 義人, 佐藤誠二, 八木俊和, 金沢旭宣, 上杉毅彦, 米山哲司, 猪飼伊和夫, 山岡義生. 第6回細胞療法研究会 (1998. 4. 18 大阪)
- 試作バイオ人工肝臓内の肝細胞の形態観察. 棧敷俊信, 当舎武彦, 藤田 聡, 朴 泳建, 朱 伯儒, 岩田博夫, 筏 義人, 佐藤誠二, 八木俊和, 金沢旭宣, 上杉毅彦, 竹山 治, 西舩隆太, 猪飼伊和夫, 山岡義生. 第1回日本組織工学会 (1998. 6. 26-27 名古屋)
- バイオ人工肝臓モジュール内の肝細胞の形態. 棧敷俊信, 当舎武彦, 藤田 聡, 朴 泳建, 朱 伯儒, 岩田博夫, 筏 義人, 佐藤誠二, 八木俊和, 金沢旭宣, 上杉毅彦, 竹山 治, 西舩隆太, 猪飼伊和夫, 山岡義生. 第27回医用高分子シンポジウム (1998. 7. 23-24 東京)
- バイオ人工肝臓内の肝細胞の形態観察. 棧敷俊信, 当舎武彦, 藤田 聡, 朴 泳建, 朱 伯儒, 岩田博夫, 佐藤誠二, 八木俊和, 金沢旭宣, 上杉毅彦, 竹山 治, 西舩隆太, 猪飼伊和夫, 山岡義生, 筏 義人. 第36回日本人工臓器学会 (1998. 10. 22-23 筑波)
- 多孔質吸収性材料を用いた腱鞘再生の試み (第特報). 富田直秀, 藤村健治, 山内康治, 岩田博夫, 筏 義人. 第13回日本整形外科学会基礎学術集会 (1998. 9. 26 名古屋)
- 乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜を用いた腱癒着防止材への応用の試み. 藤村健治, 富田直秀, 山内康治, 岩田博夫, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16 千葉)

- 生体内分解吸収性ヒドロゲルに対する細胞増殖因子の収脱着挙動の比較. 山本雅哉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第47回高分子年次大会 (1998. 5. 29 京都)
- ポリイオンコンプレックスを利用した細胞増殖因子含有人工細胞外マトリックスの設計. 山本雅哉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第1回日本組織工学会 (1998. 6. 27 名古屋)
- ポリイオンコンプレックスを利用したヒドロゲルからの種々の細胞増殖因子の徐放化. 山本雅哉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第14回日本DDS学会 (1998. 7. 20 横浜)
- 異なる吸収性をもつヒドロゲルによるTGF- β 1の骨欠損部再生作用. 山本雅哉, 田畑泰彦, 洪流, 宮本 享, 橋本信夫, 筏 義人. 第27回医用高分子シンポジウム (1998. 7. 24 東京)
- 細胞増殖因子の生体内分解吸収性ヒドロゲルへの収脱着挙動とその生物活性. 山本雅哉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第47回高分子討論会 (1998. 9. 30 名古屋)
- 種々の細胞成長因子の徐放化担体としての生体内吸収性ヒドロゲル. 山本雅哉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16 千葉)
- スポンジ内への繊維血管組織の侵入に与えるpore sizeの影響. 山本雅哉, 田畑泰彦, 川崎秀夫, 宮尾 学, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16 千葉)
- ステント留置術後の血管再狭窄防止を目的としたアルガトロバン徐放型ステントの開発. 大脇 久敬, 川那辺 吉文, 定藤 章代, 坂井 信幸, Tracy Richey, 岩田博夫, 筏 義人, 滝 和郎, 橋本信夫. 第57回日本脳神経外科学会総会 (1998. 10. 14-16 札幌)
- ステント留置術後の血管再狭窄防止を目的としたアルガトロバン徐放型ステントの開発. 大脇久敬, 定藤章代, 坂井信幸, Tracy Richey, 岩田博夫, 筏 義人, 滝 和郎, 橋本信夫. 第14回日本脳神経血管内治療外科 (1998. 11. 19・20 茨城県 水戸市)
- フラレーンの医学への応用. 田畑泰彦. 第14回フラレーン総合シンポジウム (1998. 1. 8 名古屋)
- Growth factor release from biodegradable hydrogels for tissue engineering. Y. Tabata. R.O.C. & Japan Jiont Symposium on Biomaterials and Artificial Organs (1998. 3. 23 Taiwan)
- 吸収性高分子を用いたサイトカインの徐放システム. 田畑泰彦. 平成10年度日本歯学会北海道支部研究会. (1998. 3. 27 札幌)
- ゼラチンの医療への応用. 田畑泰彦. 第49回医用高分子研究会 (1998. 12. 16 東京)
- 高分子間コンプレックスを利用した生体分解性ハイドロゲルからの細胞増殖因子の徐放. 田畑泰彦, 永野篤弘, 筏 義人. 日本薬学会第118年会 (1998. 3. 31 京都)
- アミロペクチンハイドロゲルへ金属配位固定されたbFGFの血管新生作用. 田畑泰彦, 松井康博, 筏 義人. 日本薬学会第118年会 (1998. 3. 31 京都)
- ゼラチンミクロスフェアをタンパク質薬物の肺吸収促進. 勝又英之, 森本一洋, 岩永一範, 掛見正郎, 田畑泰彦, 筏 義人. 日本薬学会第118年会 (1998. 3. 31 京都)
- Comparison of release profiles of various growth factors from biodegradable carriers. Yasuhiko Tabata, Masaya Yamamoto, and Yoshito Ikada. MRS Spring Meeting (1998. 4. 14 San Francisco, USA)
- Growth factor release from biodegradable hydrogel based on metal coordination. Yasuhiko Tabata, Yasuhiro Matsui, and Yoshito Ikada. The 25th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1998. 6. 23 Las Vegas, USA)
- 配位結合を利用した水溶性高分子のタンパク質薬物への結合. 田畑泰彦, 野田幸嗣, 筏 義人. 第14回日本DDS

学会 (1998. 7. 20 横浜)

ポリ乳酸微小気泡を用いた遺伝子導入の超音波照射による増強. 松村 毅, 森安史典, 戸田泰信, 岸 清彦, 千葉 勉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第14回日本DDS学会 (1998. 7. 20 横浜)

ゼラチンミクロスフェアを用いたサケカルシトニンの肺投与製剤の設計. 勝又英之, 森本一洋, 岩永一範, 掛見正郎, 田畑泰彦, 筏 義人. 第14回日本DDS学会 (1998. 7. 20 横浜)

Hemostatic and air leak sealing effects of rapidly curable glues from gelatin, poly (L-glutamic acid), and carbodiimide. Yasuhiko Tabata, Yuto Otani, and Yoshito Ikada. American Chemical Society Meeting (1998. 8.25 Boston, USA)

配位結合を利用したIFNのプルランとの複合体化とその肝臓へのターゲティング. 杉之下与志樹, 田畑泰彦, 森安史典, 松村 毅, 戸田泰信, 宇野賀津子, 千葉 勉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会 (1998. 11. 16 千葉)

超音波照射によるIFN生物活性の増強. 松村 毅, 田畑泰彦, 森安史典, 杉之下与志樹, 戸田泰信, 岸 清彦, 千葉 勉, 田畑泰彦, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会 (1998. 11. 16 千葉)

ハイブリッド型人工肝モジュールの冷却保存. 藤田 聡, 岩田博夫, 筏 義人. 第6回細胞療法研究会 (1998. 4. 18 大阪)

Structural change of basic fibroblast growth factor through complexation with gelatin. Md. Muniruzzaman, Yasuhiko Tabata, and Yoshito Ikada. 47th annual meeting of the society of polymer science, Japan (1998. 5. 27 京都).

Structural change of basic fibroblast growth factor through gelatin complexation. M. Muniruzzaman, Y. Tabata, S. Hijikata, A. Nagano and Y. Ikada. Third international biorelated polymer symposium on polymeric drugs and drug delivery systems, sponsored by the American chemical society (1998. 8. 23 Boston, USA)

SO3-基を有する高分子と補体との相互作用—ウエスタンブロッティングによる解析—. 村上能庸, 岩田博夫, 北野悦子, 北村 肇, 筏 義人. 第47回高分子学会年次大会 (1998. 5. 27-29 京都)

補体活性を抑制する免疫隔離膜の検討. 村上能庸, 岩田博夫, 北野悦子, 北村 肇, 筏 義人. 第1回日本組織工学会 (1998. 6. 26-27 名古屋)

ポリスチレンスルホン酸と補体との相互作用. 村上能庸, 北野悦子, 岩田博夫, 北村 肇, 筏 義人. 第27回医用高分子シンポジウム (1998. 7. 23-24 東京)

血清補体に対するアニオン性高分子電解質の影響—1) ポリスチレンスルホン酸に関する検討—. 村上能庸, 北野悦子, 岩田博夫, 北村 肇, 筏 義人. 第35回補体シンポジウム (1998. 7. 23-25 大阪)

血清補体に対するアニオン性高分子電解質の影響—2) デキストラン硫酸に関する検討—. 村上能庸, 北野悦子, 岩田博夫, 北村 肇, 筏 義人. 第35回補体シンポジウム (1998. 7. 23-25 大阪)

High Molecular-Weight Dextran Sulfate Induces Fragmentation of C3 without Activating Classical and Alternative Pathway. Y. Murakami, E. Kitano, H. Iwata, H. Kitamura, Y. Ikada. XVII International Complement Workshop (1998. 10. 11-16. Rhodes Greece)

組織修復材料学分野 Department of Reporative Materials

【研究概要】

生理活性物質の徐放化による組織再生と薬物のターゲティング

タンパク質、多糖類、あるいは乳酸系ポリマーなどの生体内分解吸収高分子から薬物徐放用担体を作製している。これらの生体内分解吸収性の薬物担体からの低分子薬物ならびに生理活性タンパク質（塩基性繊維芽細胞増殖因子、骨形成因子、トランスフォーミング増殖因子 β など）の徐放挙動およびその薬理活性を調べている。動物実験によりそれらのタンパク質-担体複合体による新生血管、皮膚真皮、骨、神経などの組織の再生について調べている。これらの研究成果を基に、臨床応用を目指し、現在、臨床系の研究室との共同研究を行っている。

薬物のターゲティングに関しては、免疫賦活物質の免疫細胞へのターゲティングならびに抗癌剤あるいはIFNの癌あるいは肝臓へのターゲティングの2種類を行っている。免疫細胞であるマクロファージ（M ϕ ）が好んで取り込む性質を持つゼラチンからなる微粒子内に、インターフェロン（IFN）を取り込むことによって、IFNのM ϕ へのターゲティング性を高め、IFNによるM ϕ 抗腫瘍作用を効率よく増強できることを担癌マウスによる癌治療実験にて明らかにした。一方、ゼラチンで薬物を化学結合することでも、薬物にM ϕ へのターゲティング能を付与することができた。IFN、腫瘍壊死因子（TNF）、インターロイキン（IL-1, IL-2）、あるいはコロニー刺激因子（CSF）などをゼラチンと化学的に結合し、薬物-ゼラチン結合体を作製した。これらの結合体は、非結合薬物に比較して、M ϕ さらにはリンパ球のin vivo抗腫瘍作用をより効率よく増強させた。この結合体化により、より早く、しかもより少量の薬物で免疫エフェクター細胞の抗腫瘍作用の活性化が可能となった。大きさの異なる生体内分解吸収性の高分子微粒子あるいは分子量の異なる水溶性高分子などを用いた薬物の癌組織へのターゲティングを行っている。その薬理効果を担癌動物を用いて評価している。また、肝臓への高い親和性をもつプルランを用いることによるIFNの肝臓へのターゲティングと肝臓における抗ウイルス活性の増強を行っている。（文責 田畑）

Controlled Release of Bioactive Substances for Tissue Regeneration and Drug Targeting

The research activities in this department cover drug delivery systems applicable to tissue engineering. The drugs to be targeted are anti-tumor drugs, anti-inflammatory, hormone, and growth factors, cytokines, and genes. Controlled release of the drugs and drug targeting for specific and tumor tissues are performed by use of various polymeric carriers.

Areas of study include:

1. Design and preparation of biodegradable polymers for tissue engineering.
2. Biodegradable matrices for controlled release of drugs.
3. Drug delivery systems for tissue regeneration and assistance of organ functions.
4. Drug targeting by use of polymeric carriers at tissue and organ levels.
5. Tissue reparative materials.
6. Chemo-, immuno-, and gene-therapy for tumor.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

原著論文

- Tumor accumulation of poly (vinyl alcohol) of different sizes after intravenous injection. Y. Tabata, Y. Murakami, and Y. Ikada. J. Controlled Release, 50: 123-133, 1998.
- Bone regeneration by basic fibroblast growth factor complexed with biodegradable hydrogel. Y. Tabata, K. Yamada, S. Miyamoto, I. Nagata, H. Kikuchi, I. Aoyama, M. Tamura, and Y. Ikada. Biomaterials, 19: 807-815, 1998.
- Potential efficacy of gelatin microspheres as a new adjuvant for oral vaccination. M. Nakamura, S. Yamashita, T. Nadai, H. Sezaki, T. Khono, Y. Tabata, and Y. Ikada. s.t.p. Pharma Sciences, 8(1): 67-73, 1998.
- 物理的外部刺激を利用した癌の選択的治療の試み. 田畑泰彦, 筏 義人, Biotherapy, 12(7): 1045-1050, 1998.
- Preparation of rapidly curable hydrogels from gelatin and poly (L-glutamic acid) and their adhesion to skin. Y. Otani, Y. Tabata, Y. Ikada. Macromole. Chem. Phys., 130: 169-170, 1998.
- Mesothelial cell regeneration in purified human amnion membrane grafts implanted in dog pericardium. Y.-H. Lee, Y. Yamamoto, M. Teramachi, T. Kiyotani, T. Tsuda, Y. Tabata, T. Nakamura, and Y. Shimizu. Tissue Engineering, 4(2): 131-141, 1998.
- Protein release from gelatin matrices. Y. Tabata and Y. Ikada. Adv. Drug Delivery Reviews, 31: 287-301, 1998.

再生統御学研究部門

発生分化研究分野 Department of Development and Differentiation

【研究概要】

マウスなどの哺乳類における受精から妊娠中期までは、脳などの中枢神経系の形成、卵子や精子を将来作り出す始原生殖細胞の出現と卵巣や精巣の分化などの重要な現象が起きる。当研究室では始原生殖細胞の増殖分化や、卵子や精子の形成へ向かう細胞分化が雌雄で異なって起こる性分化について研究している。また中枢神経系などを作る多種類の細胞の起源になる幹細胞に注目して、培養下や生体内での細胞分化を研究するとともに、細胞分化に関係する遺伝子を同定してその機能を研究している。さらに胚幹細胞を含む各種幹細胞や生殖系列細胞を用いた発生工学に関する研究も行っている。

(1) マウス生殖細胞の発生分化機構：様々なマウス系統を用いて始原生殖細胞の増殖・分化機構と雌雄生殖細胞の性分化機構を解析している。我々の研究室ではこれまでに、始原生殖細胞の体外培養系を確立して培養下における増殖制御因子の研究を行ってきたが、最近これまでは困難であった生殖巣到着後の生殖原細胞時期の培養方法を改良して雌性生殖細胞が減数分裂を開始する過程を培養下で進行させることに成功し、この分化過程を制御する機構解明を進めている。また生殖細胞や生殖巣の性分化開始時期に特異的に発現する遺伝子の検索を差次的クローニング法を用いて行い、その結果得られた幾つかの新規遺伝子の解析を行っている。

(2) 神経細胞の発生・分化を制御する転写因子：哺乳類の神経系には多種多様な神経細胞が存在し、この多様な神経細胞の活動で脳の高次機能が営まれている。哺乳類の神経細胞の発生は、ショウジョウバエと同様に、ヘリックス・ループ・ヘリックス（HLH）型転写因子で制御されることが明らかになってきている。我々は、個々の神経細胞の分化において、HLH型転写因子からPaired様ホメオドメイン（PHD）転写因子へのカスケードが存在するとともに、HLH型転写因子のMash1やneurogenin2の発現が、BarHホモログのMBH1ホメオドメイン転写因子で調節されることを示してきた。神経細胞の多様性が、これらの転写因子のカスケードでどの様に制御されるのかを分子レベルで解明するため、哺乳動物細胞を用いた遺伝子発現の誘導実験系で、機能解析を行っている。また、カスケードにおける転写因子間の関係を明らかにするため、転写因子の下流遺伝子の同定と転写制御領域の解析を進めている。

This laboratory analyzes molecular and cellular aspects of morphogenesis and cell differentiation during the postimplantation period of normal and mutant strain mice. Particular attention is paid to the development of germ cells and central nervous system.

(1) We have been studying proliferation and growth regulation of mouse primordial germ cells (PGCs) during migratory stages by using a culture system. They show a temporary proliferation in culture, but their growth is arrested when they differentiate into gonia after arriving at fetal gonads. we are developing a culture system of germ cells to investigate regulation of the entry into meiosis by germ cells. Also, we have been trying to identify novel genes involved in sex-differentiation of germ cells and gonads at these stages. Sex-differentiation of mouse fetal gonads starts by appearance of testis cords in testis at 12.5 dpc, followed by

mitotic arrest of germ cells in testis and initiation of meiosis in ovary starting at 13.5 dpc. We have been trying to identify such genes in mice by using the subtraction and differential hybridization method to obtain genes whose expression is specific for the 13.5 dpc testis after subtraction by the female gonad cDNA. So far, we have isolated several clones representing novel sequences. We chose a novel gene containing typical basic helix-loop-helix domains for further investigation. We named it nephgonadin because its strong expression was observed in the kidney and gonad. At 13.5 dpc, expression of nephgonadin was stronger in the testis than ovary. In adults, however, the expression level was decreased in the testis, while it was increased in the ovary. We are now examining functions of nephgonadin in gonad development.

(2) The mammalian central nervous system comprises an enormous number of cell types that develop from the neuroepithelium. We have been trying several approaches at the both cellular and molecular levels to understand how the different cell types are generated. Members of the family of basic-helix-loop-helix (bHLH) transcription factors, such as Mash1 and Neurogenin, have been established to play important roles in mammalian neurogenesis. We have focused on the regulatory cascades, i.e. upstream and downstream genes, of the neural bHLH genes. PHD1, a member of the Paired-like homeodomain (PHD) family is expressed downstream of Mash1 during the differentiation of both dorsal spinal cord and olfactory sensory neurons. In contrast, other PHD genes, such as Phox2 and DRG11, are expressed downstream of the bHLH genes, in different lineages of neurons, suggesting that the cascade from bHLH to PHD transcription factors may be important for neuronal identity determination. Moreover, *unc-4*, which is most closely-related gene to PHD1, has been shown to determine the identity of a motorneuron in *C. elegans*. These suggest that the cascade during neurogenesis is conserved even among species. Another homeobox gene, MBH1 (mammalian BarH homologue), is expressed in an exactly complementary pattern to Mash1 and overlapping with Neurogenin2 in the developing nervous system. Forced expression of MBH1 down-regulates Mash1 expression and up-regulates Neurogenin2 in differentiating P19 cells, suggesting that MBH1 is a regulator of the neural bHLH genes. In order to clarify the relation between MBH1 and bHLH genes and between bHLH and PHD genes, we are trying to identify downstream target genes of MBH1 and the bHLH genes.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

- Cloning of *inv*, a gene that controls left/right asymmetry and kidney development. T. Mochizuki, Y. Saijoh, K. Tsuchiya, Y. Shirayoshi, S. Takai, C. Taya, H. Yonekawa, K. Yamada, H. Nihei, N. Nakatsuji, P. A. Overbeek, H. Hamada, and T. Yokoyama. *Nature* 395: 177-181, 1998.
- Rac1 is required for the formation of three germ layers during gastrulation. K. Sugihara, N. Nakatsuji, K. Nakamura, K. Nakao, R. Hashimoto, H. Otani, H. Sakagami, H. Kondo, S. Nozawa, A. Aiba and M. Katsuki. *Oncogene* 17: 3427-3433, 1998.
- Mammalian BarH homologue is a potential regulator of neural bHLH genes. T. Saito, K. Sawamoto, H.

Okano, D. J. Anderson, and K. Mikoshiba. Dev. Biol. 199: 216-225, 1998

Functionally related motor neuron pool and muscle sensory afferent subtypes defined by coordinate ETS gene expression. J. H. Lin, T. Saito, D. J. Anderson, C. Lance-Jones, T. M. Jessell, and S. Arber. Cell 95: 393-407, 1998

2) 著書および総説

マウス胎仔生殖細胞の増殖分化. 中辻憲夫. 蛋白質核酸酵素 臨時増刊号「生殖細胞の発生と性分化」(編者: 岡田益吉, 長浜嘉孝, 中辻憲夫): 421-429, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

Hematopoietic stem cell lines established from the aorta-gonad-mesonephros (AGM) region of transgenic mouse embryos harboring a conditional immortalizing gene. T. Nakatsuji, S. Chuma, M. Tamura, K. Nakamura, N. Yanai, Y. Toyama, S. Yuasa, M. Obinata, and N. Nakatsuji. Fifth CGGH Symposium on Generation and Lineage Commitment of Stem Cells (1998. 7. 9 Tsukuba).

Meiotic entry of murine fetal germ cells studied in vitro. S. Chuma, and N. Nakatsuji. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 26 Osaka).

Hematopoietic stem cell lines established from the aorta-gonad-mesonephros (AGM) region of transgenic mouse embryos harboring a conditional immortalizing gene. T. Nakatsuji, S. Chuma, M. Tamura, K. Nakamura, N. Yanai, Y. Toyama, S. Yuasa, M. Obinata, and N. Nakatsuji. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 26 Osaka).

Expression and function of Notch-4/int-3 in vasculogenesis and angiogenesis. Y. Shirayoshi, T. Suzuki and N. Nakatsuji. Cold Spring Harbor Meeting on Mouse Molecular Genetics (1998. 9. 2-6 Cold Spring Harbor, New York, USA).

In vitro analysis of meiotic entry of murine primordial germ cells. S. Chuma, and N. Nakatsuji. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Gametogenesis (1998. 10. 2 Cold Spring Harbor, New York, USA).

Nephgonadin: A novel b-HLH transcription factor related to sex differentiation of mouse gonads. M. Tamura, and N. Nakatsuji. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Gametogenesis (1998. 10. 2 Cold Spring Harbor, New York, USA).

Novel homeobox genes involved in neuronal differentiation. T. Saito, D. J. Anderson, K. Mikoshiba, and N. Nakatsuji. 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience (1998. 11. 11 Los Angeles, California, USA)
マウス胎仔生殖細胞の分化制御機構の培養系での解析. 中馬新一郎, 中辻憲夫. 日本発生生物学会第31回大会 (1998. 5. 28 熊本).

シロウオ (*Leucopsarion petersii*) 胚軸形成におけるレチノイン酸の影響. 荒川伴子, 斎藤大樹, 鈴木徹, 中辻憲夫, 中辻孝子. 日本発生生物学会第31回大会 (1998. 5. 28 熊本).

ES細胞を用いた血管内皮細胞への分化誘導過程におけるNotch-4 の機能. 白吉安昭, 鈴木貴士, 中辻憲夫. 日本発生生物学会第31回大会 (1998. 5. 29 熊本).

マウス10日胚AGM領域から樹立した造血系細胞株. 中辻孝子, 中馬新一郎, 田村 勝, 中村紀美代, 外山芳郎,

- 湯浅茂樹, 中辻憲夫. 日本発生生物学会第31回大会 (1998. 5. 29 熊本).
- マウス生殖巣形成過程において性依存的な発現を示す新規b-HLH型転写因子, nephgonadinの解析. 田村 勝, 管野靖彦, 中馬新一郎, 斎藤哲一郎, 白吉安昭, 中辻憲夫. 日本発生生物学会第31回大会 (1998. 5. 30 熊本).
- シロウオ (*Leucopsarion petersii*) 胚軸形成におけるレチノイン酸の影響. 荒川伴子, 鈴木 徹, 紙本幹子, 中辻憲夫, 中辻孝子. 日本動物学会第69回大会 (1998. 9. 27 広島).
- シロウオ (*Leucopsarion petersii*) 胚 8 細胞期の動物極側割球除去による胚軸形成異常. 荒川伴子, 斎藤大樹, 中辻憲夫, 中辻孝子. 日本動物学会第69回大会 (1998. 9. 27 広島).
- シロウオ (*Leucopsarion petersii*) 受精卵へのクラゲGFP遺伝子導入. 斎藤大樹, 木下政人, 松村直行, 北野 忠, 秋山信彦, 中辻憲夫, 中辻孝子. 日本動物学会第69回大会 (1998. 9. 28 広島).
- マウス生殖細胞の発生と性分化機構の解析 (招待講演). 中辻憲夫. 特定領域研究公開シンポジウム「分子細胞生物学の新しい流れ」(1998. 11. 19 東京)
- Rac1欠損による原始線条体形成不全. 杉原一広, 中辻憲夫, 中村健司, 中尾和貴, 橋本龍樹, 大谷 浩, 坂上洋行, 近藤尚武, 野澤志朗, 響場 篤, 勝木元也. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 17 横浜).
- 神経細胞の特異性を規定する転写因子. 斎藤哲一郎, 坂本修一, 浜 太郎, 中辻憲夫. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 18 横浜).
- マウス生殖巣形成過程において性依存的な発現を示すbHLH型転写因子nephgonadinの解析. 田村 勝, 管野靖彦, 中馬新一郎, 斎藤哲一郎, 白吉安昭, 中辻憲夫. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 19 横浜).
- マウス生殖細胞において性分化開始初期から性依存的発現を示す新規遺伝子crespの解析. 管野靖彦, 田村 勝, 中馬新一郎, 桜井敬之, 町田武生, 中辻憲夫. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 19 横浜).
- Production of the transgenic ice goby (*Shiro-uo*), *Leucopsarion petersii*, by microinjection of the GFP-expression vector into fertilized eggs. T. Saito, M. Kinoshita, N. Matsumura, T. Kitano, N. Akiyama, N. Nakatsuji, and T. Nakatsuji. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 19 横浜).
- 肥満の原因遺伝子tubbyと相同性を示す新規な遺伝子TULP3のクローニング. 川村 昭, 鈴木貴士, 中辻憲夫, 白吉安昭. 日本分子生物学会第21回年会 (1998. 12. 19 横浜).

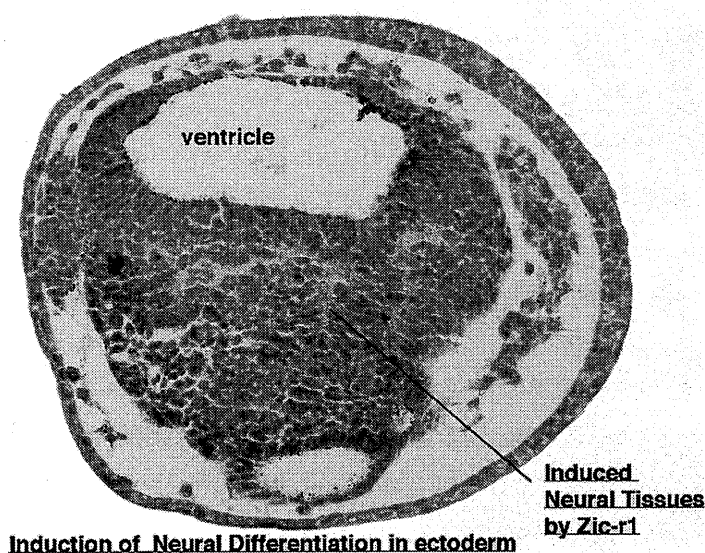
再生誘導研究分野 Department of Medical Embryology and Neurobiology

【研究概要】

京都大学再生医科学研究所再生誘導研究分野笹井研究室では脊椎動物の初期発生, 特に神経系の発生制御の分子機構を研究の中心テーマとしている。また, その知見をもとに, 試験管内での神経分化系を確立し, 医学的応用の基盤作りを目指す。(1) 未分化外胚葉から神経への分化制御機構, (2) ニューロンの多様性と領域化の分子基盤, (3) 初期胚の中の位置情報決定の分子基盤, (4) マウスES細胞からの神経分化制御, などが主たるプロジェクトである。今年度は特に (1) 未分化外胚葉から神経への分化制御機構について解析を進めた。

75年前の有名な Spemann の実験から、脊椎動物の神経系は未分化外胚葉にオーガナイザー（背側中胚葉）が働きかけて発生することが知られていた。この「神経誘導」は神経誘導因子が媒介するがその分子実体は不明であった。我々は神経誘導因子の一つ Chordin を単離し、その働きを分子レベルで解析している。神経分化の初期段階に Chordin によって誘導される転写因子を複数個単離していた。このうち Zic-r1, Sox-2 はアフリカツメガエル初期胚の神経誘導の直後から、Sox-D はその2時間程度あとから神経特異的に発現していた。未分化外胚葉に RNA 微量注入法で発現させると Zic-r1, Sox-D は神経分化を促進した（写真参照）。Sox-2 は一部の神経誘導シグナルを増強することが示された。Sox-D は新しい転写因子で神経分化が非可逆的になる（決定）時期に神経特異的に発現することから特に興味を持たれた。DNA 結合領域を欠損させた変異体は Sox-D のドミナント・ネガティブ型になることがわかったので、これを用いた活性阻害実験を行った。Sox-D のドミナント・ネガティブ型を外胚葉に強制発現させると前脳（大脳、間脳）の極端な低形成が認められ、Sox-D が前脳の形成に必須であることが示された。これらの因子がどう組み合わせられて、初期の神経原基が形成されていくかをアフリカツメガエル、ニワトリやマウスを用いて解析中である。

細川助教授は旧胸部研からのテーマである早期老化モデルマウスSAMの遺伝学的、病理学的研究を進め、また分子レベルでの変化を多面的に検討した。マイクロサテライトマーカー等を用いてSAMPの責任染色体領域の同定を目指して、いくつかの候補領域を決定しつつある。



Department of Medical Embryology & Neurobiology (chairperson : Professor Yoshiki Sasai) focuses on molecular mechanisms underlying early vertebrate development, especially development of nervous systems. We are also aiming at medical application of in vitro neural differentiation.

- (1) Molecular control of neural differentiation from uncommitted ectoderm.
- (2) Molecular basis for diversity of neurons.
- (3) Molecular basis for fine positional information during early embryogenesis.
- (4) In vitro differentiation of ES cells into neural tissues.

In 1998, we reported three downstream genes of neural inducers, namely Sox-2, Sox-D and Zic-r1. They are transcription factors that promotes neural differentiation of uncommitted ectoderm (Mizuseki, et al, 1998a and b).

Dr. Hosokawa's group continued genetical and pathological researches on SAM mice, a model system for early aging. Using microsatellite markers, a few particular chromosomal regions are identified as possible responsive loci.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 著書

Oxidative damage in the Senescence-Accelerated Mouse (SAM). A. Mori, K. Utsumi, J. Liu, M. Hosokawa. Ann. New York Acad. Sci. 854 (Towards Prolongation of the Healthy Life Span): 239-250, 1998.

2) 総説

Identifying the missing links: genes that connect neural induction and primary neurogenesis in vertebrate embryos. Y. Sasai. Neuron 21, 455-458, 1998.

Interventions of senescence in SAM mice. M. Hosokawa, M. Umezawa, K. Higuchi, T. Takeda. J Anti-Aging Med 1(1): 27-37, 1998.

老化促進モデルマウスの病態病理. 細川昌則, 樋口京一. Bio Clinica 13(2): 23-26, 1998.

老化モデルとしてのSenescence-Accelerated Mouse (SAM). 細川昌則, 樋口京一. 現代医療 30 (2): 67-72, 1998.

老年性骨粗鬆症 (老化促進モデルマウス: SAMP6). 細川昌則, 坪山直生, 樋口京一. Molecular Medicine 35 (4): 541-544, 1998.

老年性骨粗鬆症のモデルとしてのSAMP6系統マウス. 細川昌則, 坪山直生, 樋口京一. 実験動物ニュース 47 (1): 26-30, 1998.

SAM系統マウスの老化の特性. 細川昌則. 実験医学 16 (8): 86-90, 1998.

3) 原著論文

Sox-D is an essential mediator for induction of anterior neural tissues in *Xenopus* embryos. K. Mizuseki, M. Kishi, K. Shiota, S. Nakanishi, and Y. Sasai. Neuron 21, 77-85, 1998.

Xenopus Zic-related-1 and Sox-2, two factors induced by Chordin, have distinct activities in the initiation of neural induction. K. Mizuseki, M. Kishi, M. Matsui, S. Nakanishi, and Y. Sasai. Development 125, 579-587, 1998.

A novel zebrafish homeobox gene, *dharma*, induces the organizer in a non-cell-autonomous manner. Y. Yamanaka, T. Mizuno, Y. Sasai, M. Kashi, H. Takeda, M. Hibi, and T. Hirano. Genes and Dev. 12, 2345-2353, 1998.

Accelerated aging of dermal fibroblast-like cells from Senescence Accelerated Mouse (SAM): Acceleration of changes in DNA ploidy associated with in-vitro cellular aging. H. Fujisawa, T. Nishikawa, B-H Zhu, N. Takeda, H. Jujo, K. Higuchi, M. Hosokawa. J Gerontol 53A(1): B11-B17, 1998.

A morphological and morphometrical study of the retina in aging SAM mice. M. Shoji, M. Okada, A. Ohta, K. Higuchi, M. Hosokawa, Y. Honda. Opthal Res 30: 172-179, 1998.

Accelerated accumulation of somatic mutations in the senescence-accelerated mouse. Y. Odagiri, H. Uchida, M. Hosokawa, K. Takemoto, A.A. Morley, and T. Takeda. Nature Genetics 19: 116-117, 1998.

An early stage mechanism of the age-associated mitochondrial dysfunction in the brain of SAMP8 mice; an

- age-associated neurodegeneration animal model. T. Nishikawa, JA. Takahashi, Y. Fujibayashi, H. Fujisawa, BH. Zhu, Y. Nishimura, K. Ohnishi, K. Higuchi, N. Hashimoto, M. Hosokawa. *Neuroscience Letters* 254: 69-72, 1998.
- Spontaneous and artificial lesions of magnocellular reticular formation of brainstem deteriorate avoidance learning in senescence-accelerated mouse SAM. H. Yagi, I. Akiguchi, A. Ohta, N. Yagi, M. Hosokawa, T. Takeda. *Brain Res* 791: 90-98, 1998.
- Ultrastructural and permeability features of microvessels in the olfactory bulbs of SAM mice. M. Ueno, I. Akiguchi, M. Hosokawa, M. Shinnou, H. Sakamoto, M. Takemura, K. Higuchi. *Acta Neuropathol* 96: 261-270, 1998.
- Age-related changes in blood pressure in Senescence-Accelerated Mouse (SAM): Aged SAMP1 mice manifested hypertensive vascular disease. JX. Han, M. Hosokawa, M. Umezawa, H. Yagi, T. Matsushita, K. Higuchi, T. Takeda. *Lab Animal Sci* 48: 97-104, 1998.
- Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. K. Higuchi, K. Kogishi, J. Wang, C. Xia, T. Chiba, T. Matsushita, Y. Hoshii, H. Hiroo, T. Ishihara, T. Yokota, M. Hosokawa. *Lab Invest* 78(12): 1535-1542, 1998.
- 組織形態計測時における面積補正について —ホルマリン系固定液における組織の変形(膨化・収縮)—. 松下隆寿, 黒住真史, 小岸久美子, 樋口京一, 細川昌則. *実験病理組織技術研究会誌* 7(1): 25-28, 1998

● 学会等の講演 ●

1) 学会・研究会発表

- Downstream genes of the neural inducer Chordin. Y. Sasai. (Invited) Gordon Conference 98, Neural Development. (1998. 7. 5. Rhode Island, USA)
- Downstream genes of neural induction. International Xenopus Meeting 98. Y. Sasai. (1998. 9. 19. Sardinia, Italy)
- 神経誘導因子とその下流因子による神経分化制御. 笹井芳樹 (招待), 日本神経科学会年会 (1998. 9. 22. 東京)
- 神経誘導の下流シグナルによる神経分化制御. 笹井芳樹 (招待), 日本生化学会年会 (1998. 10. 16. 名古屋)
- 中枢神経系の起源とボディープラン. 笹井芳樹: (招待), 日本分子生物学会年会, (1998. 12. 18. 横浜)
- The SAM strain of mice; an animal model of age-associated disorders and senescence acceleration. M. Hosokawa. Symposium, The first annual meeting of the International Biogerontology Resource Institute. (1998. 5. 4, Cividale del Friuli)
- The SAM strain of mice; an animal model of senescence acceleration and age-associated disorders. M. Hosokawa. Invited Symposia: Cell Biology; Molecular Mechanisms of Ageing: Internet World Congress' 98 (1998. 12. 7-18)
- Identification of quantitative trait loci that control low peak bone mass using spontaneously osteoporotic mouse strain, SAMP6. M. Shimizu, S. Kasai, T. Tsuboyama, M. Matsushita, K. Higuchi, M. Hosokawa, B. Bennett, TE. Jhonson, T. Nakamura. The Third combined meeting of the orthopedic research society of the U.S.A., Canada, Europe and Japan. (1998. 9. 30. Hamamatsu)

老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究113. 皮膚線維芽細胞の促進培養加齢における酸化ストレスの関与. 藤澤裕美, 小島史嗣, 西川智文, 祝 炳華, 西村泰光, 松下隆壽, 樋口京一, 細川昌則. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)

老化促進モデルマウス由来皮膚線維芽細胞の促進培養加齢における酸化ストレスの関与. 藤澤裕美, 小島史嗣, 西川智文, 祝 炳華, 西村泰光, 松下隆壽, 樋口京一, 細川昌則. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)

老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究111. ApoA-II遺伝子の polymorphism と老化 - P1.R1Apoa2b マウスを用いた検討 (2) - リポ蛋白質の加齢変化. 王 静, 松下隆壽, 小岸久美子, 夏 晨, 千葉卓哉, 細川昌則, 樋口京一. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)

B型apoA-II遺伝子 (Apoa2b) とSAMの老化, 寿命. 王 静, 松下隆壽, 小岸久美子, 夏 晨, 千葉卓哉, 細川昌則, 樋口京一. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)

老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究110. 老年性骨粗鬆症モデルマウスSAMP 6 の低骨量のQTL解析. 清水基行, 樋口京一, 坪山直生, 松下 睦, 木本光俊, 藤澤裕美, 千葉卓哉, 夏 晨, 中村孝志, 細川昌則. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 15. 広島)

老年性骨粗鬆症モデルマウスSAMP 6 の低骨量のQTL解析. 清水基行, 樋口京一, 坪山直生, 松下 睦, 木本光俊, 藤澤裕美, 夏 晨, 千葉卓哉, 中村孝志, 細川昌則. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)

老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究114. SAMP 8 脳の高酸化状態におけるミトコンドリアの役割. 西川智文, 高橋 潤 (A), 藤林靖久, 藤澤裕美, 祝 炳華, 西村泰光, 樋口京一, 橋本信夫, 細川昌則. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)

老化促進モデルマウスSAMP 8 脳の高酸化状態におけるミトコンドリアの役割. 西川智文, 高橋 潤 (A), 藤林靖久, 藤澤裕美, 祝 炳華, 西村泰光, 樋口京一, 橋本信夫, 細川昌則. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)

老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究112. アデノウイルスベクターをもちいたアミロイド線維構造依存性線維形成機構の解析. 千葉卓哉, 小岸久美子, 王 静, 松下隆壽, 夏 晨, 細川昌則, 樋口京一. 第87回日本病理学会総会 (1998. 4. 16. 広島)

アデノウイルスベクターをもちいたアミロイド線維構造依存性線維形成機構の解析. 千葉卓哉, 小岸久美子, 王 静, 松下隆壽, 夏 晨, 細川昌則, 樋口京一. 第21回日本基礎老化学会大会 (1998. 6. 18. 東京)

2) 講演

神経誘導の分子生物学. 笹井芳樹. 東北大学加齢医学研究所シンポジウム (1998. 1. 20. 仙台)

神経誘導の下流因子群. 笹井芳樹. 生理学研究所シンポジウム (1998. 11. 25. 岡崎)

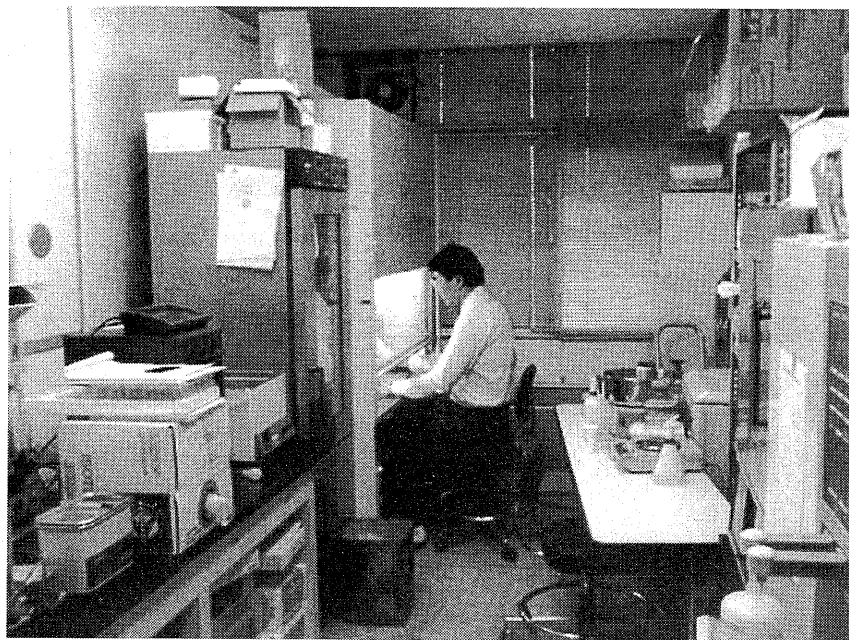
老化促進と老年性退行変性疾患のモデルとしてのSAMマウス. 細川昌則. 日本薬学会北海道支部講演会 (1998. 7. 16. 札幌)

Aging signs in Senescence Accelerated Mice (SAM) Strains. M. Hosokawa. Lecture in AMMUG, Johannes Gutenberg University (1998. 9. 24. Mainz)

再生増殖制御学分野 Department of Growth Regulation

【研究概要】

悪性腫瘍細胞の増殖制御法の基礎的研究とその臨床応用に関する研究を行っている。主なテーマは (1) 新しい低酸素細胞放射線増感剤に関する研究, (2) 低酸素下放射線照射によって活性化される新しい抗腫瘍性プロドラッグの開発, (3) 癌治療のための感受性予知試験 (predictive assay) (4) ユーゴスラヴィア, クラグイエヴァチ大学の臨床試験の指導, 統計処理と総括である。(1) については, 本邦で開発されたKU-2285とPR-350の二つの新しい化合物について, 培養細胞およびマウスを用いた基礎実験で従来の化合物を上回る有用性を確認した。KU-2285については, 京大医学部放射線医学教室と共同で, 特に術中照射との併用についての臨床試験を施行中である。(2) では京大工学研究科物質エネルギー化学教室と共同で, 新しい化合物の開発を行っている。これまでの研究で, 低酸素下放射線照射によって生じる水和電子を取り込むことによって5-フルオロウラシルに変換される化合物を開発し, 培養細胞およびマウス腫瘍に対する有用性を確認した。ただし, この化合物は臨床応用が期待されるほど効果が高くないため, 現在は同じ機序で活性化される別のより強力な抗癌剤のプロドラッグの開発を行っている。(3) としては, 微小核形成試験を用いて肺癌手術例の腫瘍細胞の放射線感受性と増殖能を予測する方法の研究を行っているが, この方法で推定した増殖能と患者の予後の間に相関があることが, 最近の分析の結果判明した。(4) ではクラグイエヴァチ大病院腫瘍科で施行された肺癌, 頭頸部, 脳, 食道などの悪性腫瘍に対する放射線治療や化学療法の臨床試験についての分析やまとめを行っており, 共同で成果を発表している。



Research works aiming at leading to improvement of cancer treatment are being carried out. Ongoing research themes are as follows. (1) In vitro and in vivo evaluation of new hypoxic cell radiosensitizers such as PR-350 and KU-2285. A fluorinated 2-nitroimidazole KU-2285 which was developed at Kyoto University is now being tested in clinics in combination with intraoperative radiotherapy, as a collaborative study with

the Department of Radiology, Kyoto University Hospital. (2) Development of new types of antitumor prodrugs that are activated by irradiation under hypoxic conditions. This study is being carried out in collaboration with the Department of Energy and Hydrocarbon Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University. We have recently reported on a prodrug of 5-fluorouracil (5-FU) that is efficiently converted to 5-FU following hypoxic irradiation. (3) Predictive assay for cancer therapy using the micronucleus test. Recently, we have found a good correlation between the proliferative activity of lung cancer cells assessed by this assay and clinical outcome in the patients. (4) Statistical analysis and reporting of clinical studies carried out at the Department of Oncology, University Hospital, Kragujevac, Yugoslavia. We have published the results of various clinical studies on hyperfractionated radiotherapy and/or chemotherapy for lung cancer, brain tumor, head and neck cancer, and esophageal cancer.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

- Proliferative activity and micronucleus frequency after radiation of lung cancer cells as assessed by the cytokinesis-block method and their relationship to clinical outcome. Y. Shibamoto, O. Ike, H. Mizuno, T. Fukuse, H. Hitomi, and M. Takahashi. *Clin. Cancer. Res.* 4(3): 677-682, 1998.
- Absence of thoracic radiation myelitis after hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for Stage III non-small-cell lung cancer. B. Jeremic, Y. Shibamoto, B. Milicic, L. Acimovic, and S. Milisavljevic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40(2): 343-346, 1998.
- Carboplatin, etoposide and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma. A Phase II study. B. Jeremic, Y. Shibamoto, L. Acimovic, and S. Milisavljevic. *Cancer* 82(5): 836-841, 1998.
- Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-FU/CDDP chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. A Phase II study. B. Jeremic, Y. Shibamoto, L. Acimovic, Z. Matovic, B. Milicic, S. Milisavljevic, and N. Nikolic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40(5): 1061-1066, 1998.
- A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. B. Jeremic, Y. Shibamoto, L. Acimovic, B. Milicic, S. Milisavljevic, N. Nikolic, J. Aleksandrovic, and I. Igrutinovic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42(1): 161-167, 1998.
- The influence of DNA ploidy of a human tumor cell line on the frequencies of micronuclei or chromosome aberrations after irradiation. T. Takagi, K. Sasai, Y. Shibamoto, K. Akagi, N. Oya, T. Shibata, J. Kim, and M. Hiraoka. *Mutat. Res.* 418: 49-57, 1998.
- Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study. B. Jeremic, Y. Shibamoto, D. Grujicic, B. Milicic, M. Stojanovic, N. Nikolic, and A. Dagovic. *Radiother. Oncol.* 49(1): 49-54, 1998.

Concurrent radiochemotherapy for patients with Stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Long-term results of a Phase II study. B. Jeremic, Y. Shibamoto, B. Milicic, N. Nikolic, A. Dagovic, and S. Milisavljevic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42(5): 1091-1096, 1998.

2) 著書および総説

The role of intraoperative radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. M. Abe, Y. Nishimura, Y. Shibamoto, and M. Imamura. *Progress in Radio-Oncology VI* (分担), Monduzzi Editore, H. D. Kogelnik and E. Sedlmayer編, pp.409-415, 1998.

The cytokinesis-block micronucleus assay for the prediction of proliferative activity and radiosensitivity of human tumors. Y. Shibamoto, O. Ike, T. Shibata, M. Takahashi, M. Abe, and C. Streffer. *Progress in Radio-Oncology VI* (分担), Monduzzi Editore, H. D. Kogelnik and E. Sedlmayer編, pp.509-515, 1998.

微小核形成試験. 芝本雄太. 癌の放射線治療 (分担) 金芳堂 田中敬正, 平岡真寛, 赤木清, 笹井啓資編, pp.170-177, 1998

癌放射線治療とQOL評価. 高橋正治, 芝本雄太. 癌の臨床 44(2): 155-158, 1998.

Low-grade glioma—放射線治療の立場より—. 芝本雄太. 脳神経外科ジャーナル 7(6): 365-366, 1998.

● 学会等の講演 ●

Importance of thoracic radiotherapy timing in the combined modality treatment of limited small cell lung cancer (教育講演), Y. Shibamoto and B. Jeremic. 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology (1998. 4. 7 神戸)

Predictive assays for characterization of individual tumor biology (パネルディスカッション), Y. Shibamoto. 6th International Meeting on Progress in Radio-Oncology (1998. 5. 15 Salzburg)

Radiation-activating antitumor prodrug, OFU001: a new concept in radiomodification. Y. Shibamoto, H. Hatta, L. Zhou, M. Mori, S. Nishimoto, and M. Takahashi. Symposium on Hyperthermia and Radiomodifiers (1998. 2. 8 Puri, India)

A Phase I / II study of a hypoxic cell sensitizer KU-2285 in combination with intraoperative radiotherapy. Y. Shibamoto, M. Kokubo, R. Hosotani, Y. Nishimura, M. Imamura, M. Hiraoka, and M. Abe. 1st Congress of International Society of Intraoperative Radiation Therapy (1998. 9. 7 Pamplona, Spain)

Fundamental studies on the use of a hypoxic cell sensitizer PR-350 in combination with IORT for pancreatic cancer. Y. Shibamoto, M. Tsujitani, H. Sagitani, and M. Takahashi. 1st Congress of International Society of Intraoperative Radiation Therapy (1998. 9. 7 Pamplona, Spain)

IORT for resected carcinomas of the pancreas. M. Kokubo, Y. Nishimura, Y. Shibamoto, K. Sasai, M. Hiraoka, R. Hosotani, M. Kogire, M. Imamura, and M. Abe. 1st Congress of International Society of Intraoperative Radiation Therapy (1998. 9. 7 Pamplona, Spain)

肺癌の放射線・化学療法 —クラグイェバチ大 (ユーゴスラヴィア) のデータ解析を中心に— (特別講演). 芝本雄太. 第4回東海肺癌研究会 (1998. 6. 20 名古屋)

放射線と正常組織反応 (総論) (シンポジスト). 第28回放射線による制癌シンポジウム (1998. 7. 10 東京)

- 温熱療法（ディスカッサント）。第7回医生物学フォーラム（1998. 7. 24, 京都）
- 肺癌の放射線・化学療法（教育講演）。第6回京都放射線腫瘍研究会（1998. 9. 26 京都）
- 頭蓋内胚芽種の根治のために必要な放射線治療線量について（教育講演）第7回日本脳腫瘍カンファレンス（1998. 11. 9 加賀）
- 低酸素下放射線照射によって5-FUを放出するプロドラッグ(OFU001)。芝本雄太, 八田博司, 周 玲, 森 蘭子, 西本清一, 高橋正治。第37回日本医学放射線学会生物部会（1998. 4. 9 神戸）
- 切除肺癌症例における術中照射の局所制御効果の検討。小久保雅樹, 平岡真寛, 細谷 亮, 今村正之, 西村恭昌, 芝本雄太。第258回日本医学放射線学会関西地方会（1998. 5. 16 大阪）
- 肺癌に対する定位放射線照射の初期経験。永田 靖, 根来慶春, 小久保雅樹, 堀井直敏, 荒木則雄, 藤原一央, 奥野芳茂, 光森通英, 笹井啓資, 芝本雄太, 平岡真寛。第259回日本医学放射線学会関西地方会（1998. 9. 12 神戸）
- 肺癌に対する定位放射線照射の初期経験。根来慶春, 永田 靖, 小久保雅樹, 荒木則雄, 堀井直敏, 光森通英, 奥野芳茂, 藤原一央, 笹井啓資, 平岡真寛, 芝本雄太, 矢野慎輔。第6回京都放射線腫瘍研究会（1998. 9. 26 京都）
- 肉眼的治癒切除肺癌に対する術中放射線療法(IORT)の意義。小久保雅樹, 西村恭昌, 芝本雄太, 笹井啓資, 平岡真寛, 細谷 亮, 今村正之。第36回日本癌治療学会（1998. 10. 7 福岡）
- 脳原発悪性リンパ腫に関する全国調査結果（再分析）。芝本雄太, 早瀬尚文, 鬼塚昌彦。第11回日本放射線腫瘍学会（1998. 11. 22 前橋）
- 非小細胞肺癌に対する放射線治療成績。堀井直敏, 永田 靖, 芝本雄太, 高橋正治, 平岡真寛。第11回日本放射線腫瘍学会（1998. 11. 22 前橋）

再生免疫学分野 Department of Immunology

【研究概要】

本分野の主要な研究課題は、造血幹細胞からT細胞への分化機構の解明である。造血幹細胞はT細胞やB細胞だけでなく、赤血球やマクロファージも含めてすべての血液系細胞をつくり出すのであるが、幹細胞は先ずそれぞれの系列に特異的な前駆細胞をつくり（コミットメント）、機能的な細胞はそれらの前駆細胞からつくられる。ごく最近に至るまで系列コミットメントの機構は全く不明で、したがってT細胞をつくるために胸腺へ移行する前駆細胞さえも同定されていなかった。本分野では昨年度までに、T、Bおよびミエロイド（M）系列への分化能を解析する方法、すなわちmultilineage progenitor (MLP) assay法を開発した。このMLP法によって、従来は赤血球／ミエロイド系列に限定されていた前駆細胞の研究を、T、Bリンパ球を含めた領域へと広げること成功した。

マウス胎仔肝臓中の個々の造血前駆細胞の分化能を解析した結果、ミエロイド（M）、T、B系列へ分化しうるもの（p-MTB）、M、T系列あるいはM、B系列の2系列系へ分化するもの（p-MTとp-MB）あるいは1系列へのみ分化するもの（p-M、p-Tおよびp-B）、合わせて6種類の前駆細胞の存在が明らかとなった。この中には、実験的根拠がないままにその存在が予想されていたT、Bリンパ球へ分化しうる前駆細胞（p-TB）は含まれていない。p-TBが存在しないということは、

造血の最初のステップに関する従来のモデル、すなわち赤白血球系列とT、Bリンパ球系列へ分岐するという考え方に対して基本的な点で変更を迫るものである。MLP assay 法によって得られた実験結果から、T細胞とB細胞はそれぞれ独立に、ミエロイド系列を軸として決定・分化するという新しい造血機序のモデルの形成へ至りつつある。

MLP assay の開発に至った動機は、T細胞をつくるべく胸腺へ移行する前駆細胞とはどのようなものかという疑問であった。胎仔肝臓中に存在し、T細胞をつくりうる前駆細胞はp-MTB, p-MT, p-Tの3種類である。この中で胎仔の血流中に存在するのはほとんどがp-Tである。さらにp-MTB, p-T細胞を1個ずつ胎仔胸腺の臓器培養に入れて培養してみると、p-MTBは胸腺中で多数のマクロファージやB細胞をつくってしまい、T前駆細胞としては不適格であることが示された。一方、p-Tは定義の通りT細胞のみをつくる。したがって、胎仔肝臓中でT系列へのコミットメントが終了した前駆細胞が胎仔胸腺へ移行し、T細胞を生成することが明らかとなった。

MLP法は、赤白血球系列やナチュラルキラー系列へのコミットメントの研究へも応用できるよう改良することができる。本分野では、すでにその方向への研究を開始している。

胸腺内におけるT細胞の増殖・分化にはストローマ細胞の関与が不可欠である。にもかかわらずストローマ細胞の役割りは明らかでない。その理由はストローマ依存性の増殖や分化を解析できる *in vitro* の実験系が確立されておらず、したがって適切な研究手段がないことにある。本分野では、BALB/cマウスの胸腺腫からストローマ細胞依存性に増殖するプレT細胞株を樹立して、初期T細胞の分化と増殖におけるストローマ細胞の役割りと、その分子機構を解析している。プレT細胞株のストローマ依存性増殖にはヘテロ3量体GTP結合蛋白(Gai)が関与しており、これに共役して働く受容体のリガンドはケモカイン様の低分子蛋白であることが明らかとなった。T細胞の増殖におけるG蛋白とケモカインの関与が明らかになったのは、この研究が初めてである。

T細胞分化の中・後期段階はT細胞抗原受容体(TCR)遺伝子の再構成を中心に進む。 $\alpha\beta$ T細胞系列におけるTCR α 鎖遺伝子の再構成機構を明らかにするために、V α 2, V α 8, J α 領域のgermline転写に関する研究を行っている。正常マウスおよびRag-2^{-/-}マウスの胸腺におけるgermline転写の解析から、再構成の機序について多くのことが明らかになりつつある。たとえばV α 2 germline転写は β 鎖遺伝子再構成以前から検出され、preTCR/CD3からのシグナルが入っても転写量に変化はない。一方、V α 8 germline転写は β 鎖遺伝子再構成後に検出され、preTCR/CD3からのシグナルが入っただけでは転写開始されない。さらに、TEA-C α 転写産物はpreTCR/CD3からのシグナルが入った直後、急激に増加する。これらの実験結果から、V α 領域の一部は β 鎖遺伝子再構成以前からオープンで、J α 領域のオープニングにより α 鎖遺伝子再構成が開始されることが明らかとなった。

The main field of research in this department concerns the development of T cells from hematopoietic stem cells. An experimental system to examine the developmental capability of individual hematopoietic progenitors to generate T, B and myeloid (M) cells has been established in our department. By using this system, named multilineage progenitor (MLP) assay, we are investigating the process of lineage commitment of hematopoietic progenitors. Previously, the first step of the commitment of the stem cell has been thought to be the split between erythro-myeloid (E/M) and lymphoid (T/B) lineages. Studies in this department elucidated that T and B cell lineage committed progenitors (p-T and p-B, respectively) are produced through a completely different path way. p-T, p-B and myeloid progenitor (p-M) were found to be generated from multipotent progenitors through bipotent p-MT and p-MB stages.

Our current study concerns the isolation and characterization of p-T. It is found that a large majority of thymic as well as prethymic p-T are bipotent to generate T and NK cells. Our project include also the role

of thymic environment for differentiation and growth of T cells as well as the mechanism of T cell receptor gene rearrangement.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

- In SCID-hu mice passive transfer of a humanized antibody prevents infection and atrophic change of medulla in human thymic implant due to intravenous inoculation of primary HIV-1 isolate. Y. Okamoto, Y. Eda, A. Ogura, S. Shibata, T. Amagai, Y. Katsura, T. Asano, K. Kimachi, K. Makizumi, and M. Honda. J.Immunol. 160: 69-76, 1998
- In vitro generation of lymphohematopoietic cells from endothelial cells purified from murine embryos. S-I. Nishikawa, S. Nishikawa, H. Kawamoto, H. Yoshida, M. Kizumoto, H. Kataoka and Y. Katsura. Immunity 8: 761-769, 1998
- Presence of progenitors restricted to T, B or myeloid lineage but absence of multipotent stem cells in the murine fetal thymus. H. Kawamoto, K. Ohmura and Y. Katsura. J. Immunol. 161(8): 3799-3802, 1998
- Enhancement of activation-induced cell death by fibronectin in murine CD4⁺CD8⁺ thymocytes. E. Takayama, T. Kina, Y. Katsura and T. Tadakuma. Immunology 95:553-558, 1998
- Expression of VCAM-1 in lymphocytes during the process of apoptosis. N. Ishiyama, M. Kitagawa, H. Takahashi, T. Kina and K. Hirokawa. Pathobiology 66:274-283, 1998

2) 著書および総説

- T細胞系列への分化決定にかかわる転写因子. 桂 義元. 臨床免疫 30(4): 515-520,1998
- T, Bおよびミエロイド細胞系列への分化能をしらべる方法の開発. 1 個の造血幹細胞からT, Bおよびミエロイド系列の細胞分化を誘導する培養系. 桂 義元. 細胞工学 17(7): 1112-1120, 1998
- T前駆細胞の同定. 桂 義元, 河本 宏. 免疫 1998-99 (Molecular Medicine臨時増刊号) 35: 48-55, 1998
- 胸腺とアポトーシス. 大村浩一郎, 桂 義元. 週刊医学のあゆみ 187(5): 393-398, 1998
- 胸腺とT細胞. 桂 義元, 広川勝彦: 医学書院 1998
- T細胞系列の初期分化. 河本 宏, 桂 義元. Annual Review 免疫 1999. p.21-32, 1998
- T細胞の分化と接着分子. 喜納辰夫. 臨床免疫 特別増刊 p123-130, 1998

3) 学会・研究会記録・報告書

- 桂 義元: T細胞の初期分化にかかわる分子機構. 文部省科学研究費補助金. 重点領域研究平成9年度研究成果報告書 1998. 3
- 桂 義元: 胸腺におけるT細胞生成機構の解明. 文部省科学研究費補助金. 基盤研究(A)(1)平成7-9年度研究成果報告書. 1998. 3
- 桂 義元: エイズ動物モデルを利用した疾病制御に関する研究. 平成9年度エイズ医薬品開発推進事業研究報告書

1998. 3

桂 義元：血液幹細胞. 第111回日本医学会シンポジウム記録集. 1998. 8

● 学会等の講演 ●

造血幹細胞のT細胞系列への分化決定の機序. 桂 義元. 重点領域研究「免疫病の分子機構とその修復」公開シンポジウム (1998. 2. 10 東京)

造血幹細胞の分化決定の機序. 桂 義元, HIVワクチン開発研究班班会議 (1998. 3. 11 東京)

造血幹細胞のT細胞系への分化決定の機序. 桂 義元. 新潟大学医学部大学院特別セミナー (1998. 6. 15 新潟)

造血幹細胞のT, B, ミエロイド系列への分化決定の機序 (特別講演), 桂 義元. 第15回滋賀血液・免疫研究会 (1998. 5. 30 草津)

血液幹細胞. 桂 義元. 第111回日本医学会シンポジウム (1998. 8. 22 箱根)

Perutissis-sensitive G-protein pathway is involved in the thymic stromal cell-dependent growth of pre-T cells. T. Kina and Y. Katsura. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (1998. 8. 25 Osaka)

マウス胎仔胸腺に存在するTおよびNK共通の前駆細胞. 伊川友活. 京都免疫ワークショップ第1回夏期セミナー (1998. 8. 29 京都)

マウス胎仔肝臓のT前駆細胞およびB前駆細胞の精製. 河本 宏, 伊川友活, 桂 義元. 第4回近畿臍帯血細胞移植研究会 (1998. 11. 14 大阪)

マウス胎仔肝臓における造血幹細胞の系列決定と分化機序の解析. 陸 敏, 伊川友活, 河本 宏, 藤本真慈, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 2. 神戸)

マウス10日目胎仔におけるpre-hematopoietic stem cellの同定. 大村浩一郎, 河本 宏, 藤本真慈, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 3. 神戸)

ヌードマウス胸腺原基形成期におけるT系前駆細胞の局在. 糸井マナミ, 河本 宏, 桂 義元, 雨貝 孝. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 3. 神戸)

マウス胎仔胸腺に存在するTおよびNK共通の前駆細胞. 伊川友活, 河本 宏, 大村浩一郎, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 4. 神戸)

$\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞への系列決定. 河本 宏, 藤本真慈, 大村浩一郎, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 4. 神戸)

マウス胎仔期造血においてT前駆細胞はB前駆細胞に先行して発生する. 勝部好裕, 河本 宏, 大村浩一郎, 藤本真慈, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 4. 神戸)

プレT細胞の分化増殖におけるヘテロ三量体Gタンパク質およびケモカインの関与とその機能. 喜納辰夫, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 4. 神戸)

TCR α 遺伝子再構成におけるgerm-line型転写の役割. 藤本真慈, 桂 義元. 第28回日本免疫学会学術集会 (1998. 12. 4. 神戸)

TCR α 遺伝子再構成に関連して, preTCRからのシグナルによって発現量が変動する転写因子. 藤本真慈, 桂 義元. 第21回日本分子生物学会年会 (1998. 12. 19 横浜)

生体システム医工学研究部門

医用システム工学分野 DEPARTMENT OF MEDICAL SYSTEMS ENGINEERING

【研究概要】

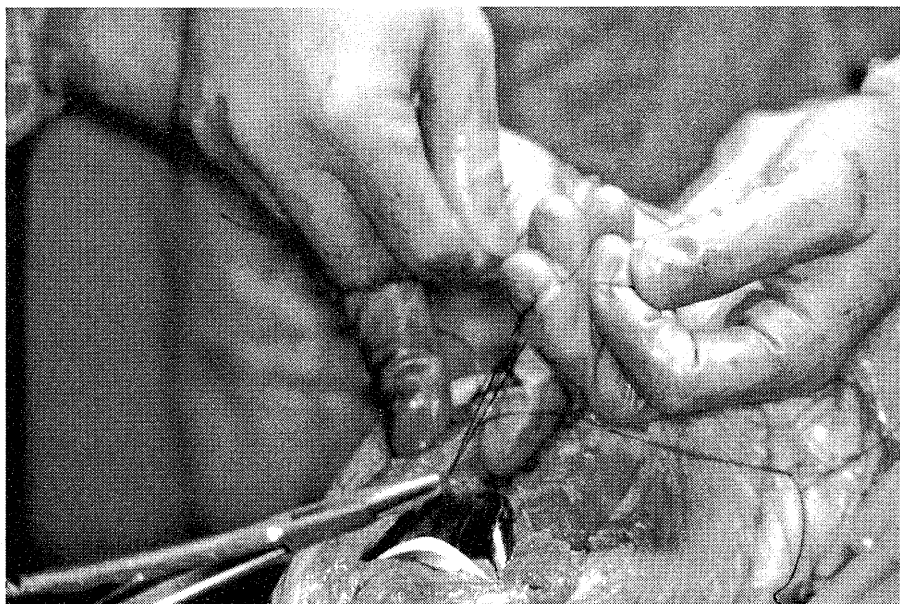
本研究分野の目的は、信頼性の高い医工学治療法を開発するために医学と工学が融合した研究開発、評価システムを構築することである。例えば、単純化された基礎実験は実験系としての信頼性は高くとも、臨床における複雑な状況を再現していなければ実用化されたときの信頼性を保証することができない。“Clinically relevant”な研究を実践するために本分野では医師、エンジニア、獣医師、薬剤師、企業研究者を交えて集学的な開発研究を行っている。

1998年度は従来の研究題目に加えて、小児及び障害者用インターフェースの開発研究を開始した。特に触覚を伝え合うことによって信頼感のあるコンピュータコミュニケーションの実現を目標とする。人工膝関節の力学的最適化設計は、高屈曲と耐久性を考慮した安定多関節型人工膝関節の基本設計がほぼ完成し、臨床試験に備えてシミュレーション試験や臨床を考慮した様々な評価試験を行っている。この研究に付随して膝関節の機能測定や膝可動域の定量測定法を開発している。癒着防止の定量評価では、乳酸-カプロラクトン共重合多孔質膜を作成し、鶏を用いたモデルでの癒着と癒着防止効果定量評価を行った。その結果、この膜の重度癒着症例に対する顕著な効果が期待された。人工半月板開発に関しては、家兎を用いた評価系に再現性が見られなかったために現在は中断している。半月板機能の力学的解析は池内研を中心として遂行され本分野はその補助を行っている。人工関節用ポリエチレンの疲労及び劣化に関する研究ではビタミンE含有ポリエチレンを開発し、その耐疲労特性等を関節を模擬した2次元自在型滑り疲労摩耗試験によって評価した。この評価装置は定量型関節シミュレーション試験機としても開発中である。骨結合性、吸収性人工靱帯の開発では、開発した吸収性人工靱帯の骨への固定性を定量的に評価し、さらに固定器具の設計、開発を行っている。磁気の生体に及ぼす影響に関する研究では、特に骨量に及ぼす影響を調べている。静磁気が骨量の減少した骨の骨形成に影響を及ぼす事実は明らかとなったが、その効果は微少であるために再現性のいい骨量減少モデルの構築が必要となった。現在は磁気効果の確認実験とともに再現性のいい骨粗鬆モデルの開発を行っている。骨固定用バンド、縫合糸の開発及び扱い易さの定量化に関する研究では、すでに各種骨固定材料の開発を行った。現在はその力学的機能評価を行っている。生体内情報の取り出しに関する研究では、経皮端子を用いる方法を中断し、現在はテレメーターを用いて主に関節内応力の測定を行っている。軟骨の衝撃吸収能に注目して衝撃試験を平行して行っている。表面潤滑化膀胱鏡の開発及び生体組織-生体材料間の摩擦に関する研究は現在休止中である。

現在、及び将来にわたって本分野の中心的課題になると考えられるのは、生体内力学環境の設定及び支持組織の再生である。力学的機能を有する組織の再生には、再生を期待する部位に足場となる材料や組織をしっかりと固定し、さらに徐々に生理的な力学刺激を加えていく課程が必要不可欠である。本分野では関節軟骨と滑液膜の再生をめざして、生体内に関節と腱鞘を模擬した環境の設定を行うジグの開発を行っている。(文責 富田)

Aim: To develop medical devices and biomaterials by systematizing medical and engineering technique and performance.

This department develops and evaluates the performances of clinically applicable biomaterials by the



methods simulating each of the clinical applications. The present subjects of study are as follows.

1. (Human Interface for Child and Handicapped person)
2. (Mechanical Designing for Artificial Knee Joint System)
3. (Anti-adhesive Material and Biomechanics of Hand)
4. (Biomechanics for Meniscus of Knee) (Artificial Meniscus)
5. (Fatigue and Wear Properties of UHMWPE Joint Component)
6. (Artificial Ligament) (Measuring Fixation Performance of Biomaterials)
(Bioabsorbable Fixation Devices)
7. (Effects of Magnetic Field on Tissue)
8. (Handling Characteristics of Medical Devices)
9. (Sports Biomechanics)
10. (Implantable Sensors)
11. (Surface Lubrication for Biomaterial)
12. (Fixation of Scaffold for Regeneration of Load-Bearing Tissue and Regulation of Mechanical Environment)

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

Effect of sliding locus on subsurface crack formation in ultra-high-molecular-weight polyethylene knee component. S. Todo, N. Tomita, T. Kitakura and Y. Yamano. Bio-medical Materials and Engineering 1998.
Wear of Total Hip Prosthesis Chapman and Hall. H. Ohnishi, Y. Ikada and N. Tomita 1998.

- Collagen immobilization onto the surface of artificial hair for improving the tissue adhesion. K. Kato, Y. Kikumura, M. Yamamoto, N. Tomita, S. Yamada and Y. Ikada. J. Adhesion Science & Technology 1998.
- Detection of cracks in polyethylene components of retrieved knee joint prostheses. M. Koizumi, N. Tomita, S. Tamai, H. Oonishi and Y. Ikada. Journal of Orthopaedic Science 3:330-335, 1998.
- Effects of static magnetic field on bone formation of rat femurs. Q.C.Yan, N. Tomita and Y. Ikada. Medical Engineering & Physics 20:397-402, 1998.
- A new method for accurate measurement of displacement of the knee menisci. K. Ikeuchi, H. Sakoda, H. Sakaue, K. Tsuji and N. Tomita. Proc. Instn. Mech., Engrs. 212 Part H:183-188, 1998.
- Experimental study of hydrodynamic propulsion of a medical device with a spiral ribbed impeller. K. Yoshinaka, N. Tomita and K. Ikeuchi. Wear 220:141-144, 1998.
- 人工膝関節デザインとポリエチレンの破損. 富田直秀. 関節外科, 17(4):98-99, 1998.
- 荷重支持組織再生における生体内環境の設定. 富田直秀. 人工臓器 27(5):781-786, 1998.
- 膝関節における半月板の力学的機構の研究. 迫田秀行, 関戸 宏, 富田直秀, 池内 健. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:99-102, 1998.
- UHMWPEの摩擦摩耗特性 (潤滑液の比較). 大住 剛, 小原治樹, 高瀬博文, 池内 健, 富田直秀. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:449-453, 1998.
- UHMWPEの摩擦摩耗特性 (乾式, 湿式摺動の場合). 大住 剛, 高瀬博文, 小原治樹, 池内 健, 富田直秀. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:455-459, 1998.
- 配向結晶化UHMWPEの耐摩耗性. 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 池内 健, 岡 正典. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:461-465, 1998.
- The effects of γ -irradiation on fatigue destruction of UHMWPE. M. Ohashi, N. Tomita, K. Ikeuchi, K. Nakakita. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:471-475, 1998.
- 未知要素を含む系における信頼性 (データの信頼性と人の距離). 富田直秀. 文理シナジー学会誌 3(1):18-24, 1998.
- 日本における新しい人工膝関節の開発. 人工膝関節開発の基本理念. Fundamental Concepts of Artificial -Knee Designing for High Flexibility. 富田直秀. 臨床整形外科 1998.

● 学会等の講演 ●

- 摺動軌跡の設計が人工膝関節用ポリエチレンの疲労破壊に及ぼす影響. 富田直秀, 北倉隆寛, 青山栄一, 戸堂慎一, 石村雅男. 第28回日本人工関節学会 (1998. 3. 5-6 金沢市)
- UHMWPEの内部クラックに及ぼす摺動軌跡の影響. 北倉隆寛, 富田直秀, 青山栄一, 戸堂慎一, 内田淳一. 第18回バイオトライボロジシンポジウム 京都 (1998. 3. 7 京都市)
- An observation of subsurface cracks in retrieved polyethylene knee components, M. Koizumi, N. Tomita, S. Tamai. Transactions of the 44th Annual Meeting, ORS (1998. 3. 16-19 New Orleans)
- 開発研究における共感の役割. 富田直秀. 文理シナジー学会平成10年度大会 (1998. 5. 27 東京都)
- 力学的機能を担う組織の再生. 富田直秀. 第9回再生医工学委員会 (1998. 6. 6 東京都)
- Contribution of Grain Boundary for Subsurface Crack to Form in UHMWPE Component of Knee Prostheses:

- Morphology of Cracks in UHMWPE under Experimental and Clinical Condition. M. Ohashi, N. Tomita, K. Nakakita and K. Ikeuchi. Third World Congress of Biomechanics (1998. 8. 2-8 札幌市)
- Measurement of mechanical biocompatibility for internal fixation. N. Tomita, K. Hattori, Y. Ikada Third World Congress of Biomechanics (1998. 8. 2-8 札幌市)
- Prevention of Fatigue Cracks in UHMWPE Knee Component. T. Kitakura, N. Tomita, J. Uchida. The Fifth Japan-USA-Singapore-China Conference on Biomechanics (1998. 8. 9-13 仙台市)
- 多孔質吸収性材料を用いた腱鞘再生の試み (第1報). 富田直秀, 藤村健治, 岩田博夫, 筏 義人. 第13回日本整形外科学会基礎学術集会 (1998. 9. 25-27 名古屋市)
- 手術侵襲を加えたラット大腿骨に及ぼす静磁場の影響. 富田直秀, 閻 啓昌, 大幡里絵, 筏 義人. 第13回日本整形外科学会基礎学術集会 (1998. 9. 25-27 名古屋市)
- ビタミンEを添加したポリエチレン耐疲労特性. 富田直秀, 北倉隆寛, 筏 義人, 青山栄一. 第13回日本整形外科学会基礎学術集会 (1998. 9. 25-27 名古屋市)
- 乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜を用いた腱癒着防止材への応用の試み. 藤村健治, 富田直秀, 岩田博夫, 筏 義人, 山内康治. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16-17 千葉市)
- 乳酸ポリマー (PLLA) を担体とした培養人工骨—形態学的検討—. 吉川隆章, 中島弘司, 大串 始, 長谷川克純, 玉井 進, 植村寿公, 富田直秀, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16-17 千葉市)
- ヘリカル構造を有するポリ乳酸組織のピエゾ特性. 門野邦彦, 富田直秀, 玉井 進, 筏 義人. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16-17 千葉市)
- Vitamin E添加による, 人工関節用ポリエチレン (UHMWPE) の脆化の抑制. 北倉隆寛, 富田直秀, 青山栄一, 御守直樹. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16-17 千葉市)
- テレメーターを用いた生体内力学環境の測定 (第1報). 原田恭治, 富田直秀, 岡 正典. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
- 各種縫合糸の縛りやすさの研究. 門野邦彦, 玉井 進, 富田直秀. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
- 結合性を有する骨固定用吸収糸の耐疲労性に関する研究. 服部耕治, 玉井 進, 富田直秀, 筏 義人. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
- UHMWPEの疲労クラックに及ぼすvitamin E添加の影響. 北倉隆寛, 富田直秀, 戸堂慎一, 青山栄一. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
- 骨粗鬆症モデルに対する静磁場の影響. 大幡里絵, 閻 啓昌, 富田直秀, 筏 義人. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
- ポリ乳酸人工靱帯の骨内における固定性に関する研究. 平岡修治, 石村雅男, 玉井 進, 富田直秀, 筏 義人. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎)
-

生体機械工学分野 Department of Biomechanical Engineering

【研究概要】

医学の最終目的は病気を治療することではなく本来の生活の質（QOL）を再生させることである。本分野では機械工学，生体力学を医療に応用して細胞，組織，器官における機能の再生とその評価に関する研究を行っている。1998年における研究内容は次の通りである。

1. 人工関節のトライボロジー研究

セラミック同士を組み合わせる人工関節のトライボロジー特性と設計法の研究を行っている。総セラミック人工関節は，耐久性が高いだけでなく生体反応が生じないので再置換が必要となることが少ない。すでに臨床応用されているアルミナに加えて炭化珪素が次世代の人工関節に用い得ることを見だし，摩耗に及ぼす加工精度と表面あらさの影響を検討した。



2. 膝半月板の機能の解明

レーザーによる軟組織変位の精密計測技術を開発した。膝半月板に外力が加わるときの変位から機能を調べ，半月板の機能を再生させる方法を追求した。

3. 低侵襲医療機器の開発研究

消化管の内部の粘液を利用して，周囲の組織と接触すること無く内視鏡，カテーテル，体内ロボットを推進させる技術を開発し，イヌの消化管の内部で移動させることに成功した。

4. 福祉介護機器の開発

高齢者を含む障害者の介護のために患者と介護者のQOLを向上させる省力介護機器が求められている。そこで，寝たきり患者のシーツを簡単に交換できる機械を開発し，入浴とシャワーへの応用を試みた。

5. 超音波による生体物性の計測

超音波の反射波をフーリエ変換して多層組織の物性と結合状態の3次元分布を調べた。

6. ステントの力学特性

心臓冠動脈, 脳動脈の治療後に挿入するステントの力学特性が再狭窄の確率に影響するので, 外圧を加えたときのステントの変形特性をレーザー光線によって計測した. (文責 池内)

The research activities of the Department of Biomechanical Engineering in 1998 are summarized as follows:

1. Friction and wear were measured for alumina, zirconia, silicon nitride and silicon carbide sliding on itself in water solutions. It was found that alumina and silicon carbide can be applied to all-ceramic prostheses for permanent replacement because of their excellent wear resistant abilities.

2. A new method for accurate measurement of soft tissue displacement was proposed, and it was applied to measure the physical functions of the menisci.

3. A new technology of hydrodynamic propulsion of medical devices was developed. A micro-robot was driven in a canine gut without contacting surrounding tissues by use of mucus.

4. A bed sheets exchanger for lying patients was developed and applied to laborsaving cares in bathing and showering for disabled people.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

Elastohydrodynamic Analysis of the Sealing Performance of Rotary Shaft Helix Lip Seals -Part 1. L. Liming, K. Yamamoto, K. Ikeuchi. Journal of Tribology, Trans. ASME 120:476-481, 1998.

A new method for accurate measurement of displacement of the knee menisci. K. Ikeuchi, H. Sakoda, R. Sakaue, K. Tsuji and N. Tomita. Proc Instn Mech Engrs. 212(Part H):183-188, 1998.

Experimental study of hydrodynamic propulsion of a medical device with a spiral ribbed impeller. K. Yoshinaka, N. Tomita and K. Ikeuchi. Wear 220:141-144, 1998.

膝半月板の衝撃吸収機能に関する研究. 森 浩二, 浅原 明, 池内 健, 村瀬晃平. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:87-91, 1998.

膝関節における半月板の力学的機構の研究. 迫田秀行, 関戸 宏, 富田直秀, 池内 健. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:99-102, 1998.

ヒアルロン酸の関節潤滑に及ぼす効果. 飯阪正俊, 岡 正典, 池内 健, 速水 尚, 戸口田淳也, 松末吉隆, 中村孝志, 坂口一彦. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:247-252, 1998.

骨粗鬆症による骨頭海綿骨の骨梁構造変化と大腿骨頸部内側骨折の骨折機序. 速水 尚, 岡 正典, 池内 健, 戸口田淳也, 中村孝志, 江坂拓南. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:327-332, 1998.

人工膝関節の荷重伝達機構の研究. 村瀬晃平, 森 浩二, 池内 健, 吉野信之. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:415-419, 1998.

UHMWPEの摩擦摩耗特性 (潤滑液の比較). 大住 剛, 小原治樹, 高瀬博文, 池内 健, 富田直秀. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:449-453, 1998.

- UHMWPEの摩擦摩耗特性（乾式，湿式摺動の場合）．大住 剛，高瀬博文，小原治樹，池内 健，富田直秀．日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:455-459, 1998.
- 配向結晶化UHMWPEの耐摩耗性．玄 丞然，太田 信，堤 定美，池内 健，岡 正典．日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:461-465, 1998.
- The effect of UHMWPE wear debris for lubrication. M. Ohashi, J. Kusaka and K. Ikeuchi. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:467-470, 1998.
- The effects of γ -irradiation on fatigue destruction of UHMWPE. M. Ohashi, N. Tomita and K. Ikeuchi. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:471-475, 1998.
- 技工環境を考えたリン酸塩系鋳型材の焼却方法—調理用圧力鍋を用いた加圧熱湯脱蠟法．長岡尚子，都賀谷紀宏，射場信行，小寺邦明，大森三生，秦野博司，宮崎照朗，村西美智浩．Quintessence of Dental Technology 23(3):77-82, 1998.

● 学会等の講演 ●

- ベッドシート交換器の駆動トルク．池内 健，葭仲 潔，森 浩二．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- 防水シートを用いる障害者のためのシャワーシステム．葭仲 潔，森 浩二，池内 健，千本木友紀．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- セラミックス-セラミックス人工股関節の基礎研究．高嶋一登，日下 純，大橋美奈子，池内 健．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- UHMWPEの摩耗を減少させるために．岡 正典，玄 丞然，堤 定美，池内 健．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- 超高分子量ポリエチレンの疲労破壊に及ぼす荷重環境の影響に関する研究．富田直秀，北倉隆寛，内田淳一，戸堂慎一，大橋美奈子，池内 健．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- 医療用マイクロロボットの往復動による推進法．池内 健，葭仲 潔，山下託嗣．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- 体内ロボットモデルの回転運動による移動実験．葭仲 潔，池内 健．日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会（1998. 1. 23-25 東広島市）
- 未来の医療とトライボロジー．池内 健．日本機械学会関西支部第73期定時総会講演会（1998. 3. 23-24 神戸市）
- 荷重変動観測器を使った静圧スラス軸受の特性改善．大住 剛，池内 健，小原治樹，高橋博文，天日崇介．日本機械学会北陸信越支部第35期総会・講演会（1998. 3. 19 福井市）
- Low invasive Locomotion system of Medical Micro Robot. K. Yoshinaka and K. Ikeuchi. Third World Congress of Biomechanics (1998. 8. 2-8 北海道)
- セラミック／セラミック人工股関節のトライボロジー．高嶋一登，日下 純，池内 健．日本機械学会第76期全国大会（1998. 10. 1-4 仙台市）
- ステントの力学的特性に関する研究．森 浩二，池内 健，光藤和明．日本機械学会第76期全国大会（1998. 10. 1-4 仙台市）

- ステントの構造が半径方向強さに及ぼす影響. 森 浩二, 池内 健, 光藤和明, 白木兼人. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎市)
- 外部圧力によるStentの変形挙動に関する研究. 森 浩二, 池内 健, 光藤和明, 白木兼人. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎市)
- 生体関節と人工関節の摩擦特性について. 林 力一, 坂口一彦, 岡 正典, 池内 健, 速水 尚, 由良茂人, 中村 孝志, 牛尾一康. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎市)
- ハイドロゲルを被覆したPE骨頭の摩擦特性. 石川泰成, 笹田 直, 池内 健. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎市)
- 膝関節の衝撃伝達機構に関する力学的研究—下肢アライメントの変化について—. 福田幸久, 高井信朗, 平澤泰介, 吉野信之, 池内 健, 森 浩二, 堤 定美. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19-20 宮崎市)
- アルミナセメント系マグネシア鋳型材の養生条件が膨張に及ぼす影響. 明田喜仁, 都賀谷紀宏. 第11回歯科チタン研究会 (1998. 1. 31- 2. 1 大阪)
- チタン鋳造システムの変遷の中で—鋳造機と鋳型材—. 都賀谷紀宏. 第11回歯科チタン研究会 (1998. 1. 31- 2. 1 大阪)
- Current Status and Good Selection of Investments for Titanium Casting —for successful casting titanium—. T. Togaya. Das 1 Maulbronner Werkstoffkunde-Symposiums (1998. 3. 7-8 Maulbronn, Germany)
- アルミナセメント系マグネシア鋳型材を用いたチタン鋳造体の鋳造精度と適合性. 都賀谷紀宏, 明田喜仁. 第31回日本歯科技工学会学術講演会 (1998. 4. 18-19 神奈川)
- Thermal Expansion Behavior of Aluminous Cement-bonded Magnesia Investment. Y. Aketa and T. Togaya. 4th International Symposium on Titanium in Dentistry (1998. 9. 2-3 Geneva, Switzerland)
- レーザー溶接パラメーターの決定に関する基礎的研究 (第1報) 板状試料を用いたよう誘致観察と溶融深さ—. 篠崎照泰, 都賀谷紀宏, 森川良一, 明崎 納, 赤石孝博, 末瀬一彦. 第3回国際歯科技工学術大会, 日本歯科技工学会第20回学術大会共催学会 (1998. 11. 1-2 神奈川)

生体システム制御学分野 Department of Medical Systems Control

【研究概要】

当分野は胸部外科学と一体化して、末期呼吸不全患者の唯一の治療法である肺移植の臨床化に向け研究とネットワーク作りに努力している。研究では、(1)長時間保存可能な肺保存液の開発を世界の各研究施設と共同で行い、(2)再灌流障害の主役をなす活性酸素種の消去剤（ラディカルスキャベンジャー）としてのADFの作用をウイルス研究所の淀井淳司教授と共同で研究している。肺移植の臨床化のために、胸部外科の大学院生を中心にトロント大学、ハノーバー医科大、ワシントン大（セントルイス）、ハーバード大学、ツルーズ大に派遣している。その他スタンフォード、延世大学、ソウル国立大などと保存液の共同研究をしている。ネットワーク作りは近畿移植ネットワーク、近畿レシピエント選定委員会に参加し整備を行っている。また、もう一つのプロジェクトとして、人工ニューロンネッ

トワークを用いた機能的電気刺激による呼吸や咳機能の再生の研究を行っている。咳や嚥下は呼吸運動と密に関連しており、その生じるタイミングによって前後の呼吸パターンが変化する。従来型のペースング制御技術ではこういった変化に対応することはできない。そこで我々は、咳刺激が入力されたときに呼吸パターンが咳パターンに変化する神経機構を、ニューロンネットワークモデルによって再構築し、呼吸と咳の切り替わりがどのような中枢神経機構で生じるのかを検討し、さらにこのモデルを用いたリアルタイム人工ニューロンネットワーク制御によって、従来型の横隔膜ペースングでは対応できなかった誤嚥や上気道閉塞の合併症に対して、横隔膜ペースングに腹筋などの筋刺激を組み合わせた多チャンネル機能的電気刺激を行い、呼吸と咳機能の再生と協調を目指している。

Three major investigation is under way in the department: (1) basic research for lung transplantation: new ET-Kyoto solution has been created for longer period of lung preservation; (2) integrated therapeutic program for advanced lung cancer: combination therapy with biochemical modulation (BCM) and the specific antigen presenting cell will possibly establish a new strategy for lung cancer; (3) the development of an innovative FES controller for ventilation assist: Breathing is an integrated motor activity that involves not only diaphragm but also intercostal, abdominal and upper airway muscles. Our goal is to develop a new ambulant ventilation-assisting device using multi-channel functional electrical stimulation (FES) controlled by an artificial neuronal network. The device is designed to restore respiratory and respiratory-related functions that have been damaged by various diseases and accidents so that the patients are able to return to their jobs.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

- Advantage of postoperative oral administration of UFT (Tegafur and Uracil) for completely resected P-stage 1 non-small cell lung cancer (NSCLC). F. Tanaka, R. Miyahara, Y. Ohtake, K. Yanagihara, T. Fukuse, S. Hitomi, and H. Wada. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 14(3): 256-262, 1998.
- Evaluation of new improved solution containing trehalose in free skin flap storage. A. K. Kitahara, Y. Suzuki, C. W Zhan, H. Wada and Y. Nishimura. *British Journal of Plastic Surgery* 51: 118-121, 1998.
- Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. H. Wada, T. Nakamura, G. Nakamoto, and M. Maeda. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 115: 70-73, 1998.
- Expression of CD44 Variant Exon 6 in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. T. Hirata, T. Fukuse, S. Hitomi, and H. Wada. *Cancer Research* 58: 1108 - 1110, 1998.
- Dibutyl Cyclic Adenosine Monophosphate Attenuates Damage in the Ultrastructure of Endothelial Cells in 15-Hour Cold Preserved Rat Lungs. M. Ueda, T. Nakamura, T. Hirata, T. Fukuse, Y. Suzuki, S. Hitomi, and H. Wada. *Transplantation Proceedings* 30: 53-55, 1998.
- Comparison of Euro-Collins Solution, Low-Potassium Dextran Solution Containing Glucose, and ET-Kyoto Solution for Lung Preservation in an Extra Rat Lung Perfusion Model. T. Bando, J.A. Albes, T. Nuesse,

- H. Wada, Th. Wahlers, and H-J. Schaeffers. Eur. Surg. Res. 30: 297-304, 1998.
- Importance of Intrapulmonary Lymph Nodes in the Differential Diagnosis of Small Pulmonary Nodular Shadows. H. Yokomise, H. Mizuno, O. Ike, H. Wada, S. Hitomi and H. Itoh. Chest 113: 703-706, 1998.
- Are respiratory responses to changes in ventilatory assist optimized? Y. Oku and S. Muro. In: Advances in Modeling and Control of Ventilation, eds. R. Hughson, D.A. Cunningham, and J. Duffin. Plenum, New York. 1998.
- 心大血管に浸潤した肺癌. 河野洋三, 福瀬達郎, 和田洋巳. メディカ出版 画像診断と手術適応呼吸器外科編 OPE Nursing, 13(10): 981-985, 1998.
- 肺癌の化学療法における長期生存例. 宮原 亮, 和田洋巳. 癌治療と宿主 10(3): 263-270, 1998.
- 低用量CDD・5FU療法の現況について—全国アンケートを中心として—. 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木 浩, 佐々木一晃, 白坂哲彦, 曾和融生, 田中正俊, 鄭 容錫, 峠 哲哉, 平田公一, 安元公正, 和田洋巳. 癌と化学療法 24: 1892-1900, 1997.
- 肺水腫, 肺炎, 無気肺; 平田公一監修 消化器外科手術合併症の予防と対策. 板東 徹, 和田洋巳. オペレーション1997年秋季増刊, 114-117, 1997.
- 特集臓器移植・肺移植. 板東 徹, 和田洋巳, 人見滋樹. 日本医師会雑誌 119(11): 1766, 1998.
- 非小細胞肺癌の分子生物学的知見に基づく治療方針. 田中文啓, 和田洋巳, 人見滋樹. 日本外科学会雑誌 99(5): 285-290, 1998.
- 原発性肺癌放射線治療時のセファランチン投与による白血球減少予防効果. 和田洋巳, 岡田賢二, 伊東元彦, 人見滋樹, 高橋 豊, カレッド・レジャード, 寺田泰二, 松延政一, 高嶋義光, 松村理司, 池田貞雄, 松井輝夫, 北野司久, 小林 淳, 桑原正喜, 光岡明夫, 源河圭一郎. 臨床と研究 66(6): 2005-2010, 1989.

2) 著書および総説

- 画像診断マニュアル: 胸部・心臓血管部. 和田洋巳, 松浦秀夫. メディカルレビュー社 1998.
- 肺移植の現状と展望. 和田洋巳, 人見滋樹. 呼吸器疾患最近の治療: 1998-2000 南江堂 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博編, 1998.
- 医学大辞典・胸部. 和田洋巳. 医学書院 1998. 2

◎ 学会等の講演 ◎

1) 学会・研究会発表

- Therapeutic Options for the Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Towards a Common Strategy: Surgery Alone or Combined with Other Treatment Modalities; New Evidence; Surgery for p-Stage III. H. Wada (by invitation). The 2nd Cuneo Lung Cancer Conference (1998. 6. 20-24 Cuneo, Italy)
- Adjuvant Treatment of Early Stage NSCLC. H. Wada (by invitation). UFT Investigators Conference (1998. 3. 19-20 Kiawah Island Resort, South Carolina)
- Adjuvant Treatment of Early Stage NSCLC. H. Wada (by invitation). MD Anderson Cancer Center Orzel Investigators' Meeting and Consensus Conference (1998. 10. 15-17 Boca Raton, Florida)
- Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Lung Cancer. H. Wada (by Invitation). The Sixth United States

- (SWOG)-Japan Clinical Trials Summit-Lung Cancer (1998. 11. 20)
- Tumor Dormancyからみた化学療法のあり方：非小細胞肺癌. 和田洋巳. 第36回日本癌治療学会総会 (1998. 10. 7 久留米)
- 胸腔鏡下肺葉切除は肺癌に対して適用すべきか. 和田洋巳. 第60回日本臨床外科学会総会 (1998. 11. 11 広島)
- p53 and Bcl-2 Expression and the Efficacy of Postoperative Oral Administration of UFT for p-Stage 1, NSCLC. F. Tanaka, K. Yanagihara, T. Fukuse, S. Hitomi, H. Wada. American Society of Clinical Oncology (1998. 5. 18 Los Angeles)
- Effects of Inflation on Pulmonary Function and Energy Metabolism in Lung Preservation. T. Fukuse, T. Hirata, T. Nakamura, M. Kawashima, Liu CJ, S. Hitomi, H. Wada. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference (1998. 4. 24-29 Chicago Illinois, USA)
- Effects of ATP-MgCl₂ on Reperfusion Lung Injury after Cold Ischemia in Rats. T. Fukuse, T. Hirata, T. Nakamura, M. Kawashima, Liu CJ, S. Hitomi, H. Wada. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference (1998. 4. 24-29 Chicago, Illinois, USA)
- Attenuation of Lung Injury After Cold Preservation for 15 Hours by Nitroglycerine. M. Kawashima, T. Bando, T. Nakamura, M. Ueda, T. Hirata, T. Fukuse, S. Hitomi, H. Wada. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference (1998. 4. 24-29 Chicago, Illinois, USA)
- "A RANDOMIZED CONTROLLED POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY TRIAL OF PVM CHEMOTHERAPY (CISPLATIN+MITOMYCIN C)+UFT VERSUS SURGERY-ALONE FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)". R. Miyahara, S. Hitomi, H. Wada and West Japan Surgical Group for Lung Cancer. The 12th EACTS Meeting in Brussels (1998. 9. 20-23)
- Energy Metabolism and Mitochondrial Damage during Pulmonary Preservation. T. Fukuse, T. Hirata, T. Nakamura, M. Ueda, M. Kawashima, T. Yoshimura, S. Hanaoka, C-J Liu, T. Bando, H. Wada, S. Hitomi. 第34回日本移植学会総会 (1998. 11. 30 東京)
- LewisY Antigen Expression and Postoperative Survival in Non-small Cell Lung Cancer. F. Tanaka, K. Yanagihara, Ohtake Y, R. Miyahara, T. Fukuse, S. Hitomi and H. Wada. The 34th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeon (1998. 1. 26-28 New Orleans, USA)
- 当科における肺癌非手術化学療法長期生存例2例の経験. 河野洋三, 庄司 剛, 板東 徹, 植田充宏, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 人見滋樹, 和田洋巳. 第68回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 7. 18 京都)
- Pancoast型肺癌手術例の検討. 吉村誉史, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第41回日本胸部外科学会関西地方会 (1998. 6. 18-19 広島市)
- 臨床的に Tumor Dormancy が誘導され長期生存していると考えられる再発肺腺癌の1症例. 宮原 亮, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 人見滋樹, 和田洋巳. 第68回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 7. 18 京都)
- 胸腔鏡下巨大肺嚢胞縫縮術が有効であった低肺機能気腫性嚢胞患者の一症例. 宮原 亮, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第81回日本結核病学会近畿地方会, 第51回日本呼吸器学会近畿地方会 (1998. 6. 27 姫路)
- 当科にて切除術を施行した腫瘍径10mm以下の肺癌症例30例の検討. 宮原 亮, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓,

- 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)
- nitinol stent 挿入後外来経過観察中に壊死物質を健側肺に吸引し急性呼吸不全を呈した2症例. 宮原 亮, 板東 徹, 田中文啓, 福瀬達郎, 平田敏樹, 寺田泰二, 和田洋巳, 人見滋樹. 第21回日本気管支学会総会 (1998. 5. 28-29 広島)
- 悪性胸膜中皮腫8例の検討. 池 修, 庄司 剛, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 和田洋巳, 人見滋樹, 中村達雄, 清水慶彦. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)
- 胸椎Dumbell腫瘍腫6例の検討. 寺田泰二, 庄司 剛, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹, 中村達雄, 清水慶彦. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)
- 乳癌手術後に気管支に沿った進展を来した転移性肺腫瘍の1切除例. 高田哲哉, 庄司 剛, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第68回日本肺癌学会 関西支部会 (1998. 7. 18 京都)
- 30時間犬保存肺における超微形態傷害と移植後の酸素化能の関連. 小阪真二, 植田充宏, 劉 春江, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)
- 術前helicalCTにて病変部を同定し, 亜区域切除を施行した気管支肺至急内膜症の1例. 庄司 剛, 寺田泰二, 陳 豊史, 青山晃博, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 福瀬達郎, 平田敏樹, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第41回日本胸部外科学会関西地方会 (1998. 6. 18-19 広島)
- 頸部アプローチのみで切除し得た左胸腔内迷走神経鞘腫の1例. 庄司 剛, 池 修, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 福瀬達郎, 平田敏樹, 寺田泰二, 和田洋巳, 人見滋樹. 第163回近畿外科学会 (1998. 4. 28-29 大阪)
- 多発性肺硬化性血管腫の一例. 庄司 剛, 田中文啓, 植田充宏, 板東 徹, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第81回日本結核病学会近畿地方会, 第51回日本呼吸器学会近畿地方会 (1998. 6. 27 姫路)
- 異型腺腫様過形成 (Atypical adenomatous Hyperplasia) を合併したと考えられた肺腺癌の1例. 庄司 剛, 田中文啓, 植田充宏, 板東 徹, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第67回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 1. 31 高槻)
- 術前治療が著効した組織不明の肺尖部腫瘍の一例. 庄司 剛, 福瀬達郎, 河野洋三, 板東 徹, 植田充宏, 田中文啓, 平田敏樹, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第68回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 7. 18 京都)
- 非小細胞肺癌の肺全摘症例94例 (1978~1992) の術後合併症の検討. 庄司 剛, 平田敏樹, 福瀬達郎, 板東 徹, 植田充宏, 田中文啓, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹, 中村達雄, 清水慶彦. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)
- 左胸腔内に発生した脂肪肉腫の一例. 松岡勝成, 庄司 剛, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 福瀬達郎, 平田敏樹, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第68回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 7. 18 京都)
- 人工心肺下に切除し得た左房内進展を伴う巨大肺悪性腫瘍. 松本和也, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第67回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 1. 31 高槻)
- 肺冷所保存におけるニトログリセリンの有用性. 川島正裕, 板東 徹, 中村隆之, 吉村誉史, 花岡伸治, 上田, 平田敏樹, 福瀬達郎, 和田洋巳, 人見滋樹. 第14回日本肺および心肺移植研究会 (1998. 1. 31 東京)

肺冷所保存並びに再灌流障害に対するニトログリセリンの効果. 川島正裕, 板東 徹, 中村隆之, 吉村誉史, 花岡伸治, 植田充宏, 福瀬達郎, 平田敏樹, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)

酸化ストレスからみた肺冷所保存後再灌流障害に対するニトログリセリンの効果. 川島正裕, 板東 徹, 中村隆之, 吉村誉史, 花岡伸治, 植田充宏, 平田敏樹, 福瀬達郎, 和田洋巳, 人見滋樹. 第51回日本胸部外科学会総会 (1998. 10. 2-4 東京)

気管支・血管形成術の現況. 大久保憲一, 近藤展行, 里田直樹, 岡本俊宏, 五十部 潤, 上野陽一郎, 伊東政敏, 和田洋巳, 人見滋樹. 第21回日本気管支学会総会 (1998. 5. 28-29 広島)

末梢孤立型原発性肺癌の臓器胸膜の三次元CT所見と開胸時及び組織学的所見の検討. 池 修, 森本広次郎, 伊藤春海, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 和田洋巳, 人見滋樹. 第51回日本胸部外科学会総会 (1998. 10. 2-4 東京)

血液中での蛋白結合型シスプラチンからのシスプラチン遊離に関する検討. 池 修, 川村知典, 稲井真哉, 増田 暁, 岡 高志, 吉川佳子, 和田洋巳, 人見滋樹, 高田寛治. 第39回日本肺癌学会総会 (1998. 10. 29-30 金沢)

癌性胸膜炎の局所療法—シスプラチン徐放性マイクロスフェアによる治療. 池 修, 和田洋巳, 玄丞休, 清水慶彦, 筏 義人, 人見滋樹. 第38回日本呼吸器学会 (1998. 3. 30-4.1 熊本)

気管切開施行8年後の肉芽腫性狭窄に対して, 気管端々吻合術を施行した1例. 中川達雄, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 長谷川誠紀, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第62回日本気管支学会近畿支部会 (1998. 11. 27 大阪)

チャンネル付き極細気管支鏡の開発とその臨床応用. 長谷川誠紀, 和田洋巳, 人見滋樹. 第61回日本気管支学会近畿支部会 (1998. 7. 31 大阪)

術前に画像上, 肺の悪性リンパ腫を疑いえた1例. 陳 豊史, 青山晃博, 庄司 剛, 宮原 亮, 花岡伸治, 松岡勝成, 吉村誉史, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第67回日本肺癌学会関西支部会 (1998. 1. 31 高槻)

外科療法と補助療法. 田中文啓, 宮原 亮, 柳原一広, 大竹洋介, 植田充宏, 板東 徹, 平田敏樹, 福瀬達郎, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第36回日本癌治療学会総会 (1998. 10. 8 久留米)

気道病変に対する超音波診断. 田中文啓, 庄司 剛, 吉村誉史, 花岡伸治, 松岡勝成, 植田充宏, 板東 徹, 福瀬達郎, 平田敏樹, 寺田泰二, 和田洋巳, 人見滋樹. 第21回日本気管支学会総会 (1998. 5. 28-29 広島市)

肺移植術後合併症とその治療の実際. 田中文啓, 川島正裕, 植田充宏, 板東 徹, 福瀬達郎, 平田敏樹, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)

新TNM分類による非小細胞肺癌病期分類と菌問題点: 術後成績の検討. 田中文啓, 宮原 亮, 植田充宏, 板東 徹, 平田敏樹, 福瀬達郎, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29)

小型肺癌に対する術式の選択—当科における区域切除区域切除の検討. 板東 徹, 植田充宏, 田中文啓, 平田敏樹, 福瀬達郎, 越久仁敬, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹, 高田寛治. 第39回日本肺癌学会総会 (1998, 1. 29-30 金沢)

原発性肺癌に対する肺動脈を指標とした区域切除術. 板東 徹, 福瀬達郎, 宮原 亮, 庄司 剛, 植田充宏, 田中文啓, 平田敏樹, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第41回日本胸部外科学会関西地方会 (1998. 6. 18-19 広島市)

非小細胞肺癌切除症例の予後に対する年齢の影響. 福瀬達郎, 平田敏樹, 庄司 剛, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第36回日本癌治療学会総会 (1998. 10. 7 久留米)

冷所保存肺におけるエネルギー代謝と再灌流傷害. 福瀬達郎, 平田敏樹, 中村隆之, 川島正裕, 吉村誉史, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28-29 東京)

原発性肺癌における肺動脈形成術の検討. 平田敏樹, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 福瀬達郎, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第36回日本癌治療学会総会 (1998. 10. 7-9 久留米)

一期非小細胞肺癌における予後因子としてのCD44v6の発現. 平田敏樹, 福瀬達郎, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹, 高田寛治. 第39回日本肺癌学会総会 (1998. 10. 29-30 金沢)

pm肺癌における原発及び転移巣のPCNAと予後CD44v6の発現. 平田敏樹, 福瀬達郎, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹, 高田寛治. 第39回日本肺癌学会総会 (1998. 10. 29-30 金沢)

肺移植における肺保存法の問題点. 平田敏樹, 福瀬達郎, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 和田洋巳, 人見滋樹. 第38回日本呼吸器学会 (1998. 3. 30-4. 1 熊本)

冷所保存後の肺再灌流障害における肺内高エネルギーリン酸物質の関与. 平田敏樹, 福瀬達郎, 川島正裕, 中村隆之, 植田充宏, 劉 春江, 和田洋巳, 人見滋樹. 第51回日本胸部外科学会総会 (1998. 10 2-4 東京)

肺虚血再灌流障害におけるATPの効果. 平田敏樹, 福瀬達郎, 川島正裕, 中村隆之, 植田充宏, 劉 春江, 和田洋巳, 人見滋樹. 第34回日本移植学会総会 (1998. 12. 1 東京)

I期非小細胞肺癌におけるCD44発現の免疫組織学的検討. 平田敏樹, 福瀬達郎, 植田充宏, 板東 徹, 田中文啓, 寺田泰二, 池 修, 和田洋巳, 人見滋樹. 第15回日本呼吸器外科学会 (1998. 4. 28.29 東京)

小型肺癌に対する縮小手術—肺動脈を指標とする区域切除術と成績. 和田洋巳. 第90回American College of Chest Physicians日本部会 (1999. 3. 6 京都)

2) 講演

1998. 8.15 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) 肺癌における補助療法 (司会金沢大学渡辺洋宇教授) 日本外科学会生涯教育セミナー (中部地区)

1998. 9. 5 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) 肺癌に対する集学的治療 日本外科学会生涯教育セミナー

1998. 7.11 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) QOLを考えた肺癌治療 第22回新潟肺癌研究会

1998. 6. 5 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) QOLを考えた肺癌治療 日本医師会生涯教育講座特別講演

1998.10.27 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) 「胸腔鏡下肺葉切除は肺癌に対して適用されるべきか否か」私のMinimal Invasive Therapy VASTS vs open Thoracotomy for Lung Cancer 第60回日本臨床外科学会

1998. 2.11 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) 呼吸器外科における胸腔鏡下手術 第10回京都府保険医協会1日セミナー 内視鏡治療セミナー

1998. 9. 2 和田洋巳 (京都大学再生医科学研究所) 「怖くない肺がんの外科治療の展開」平成10年度「がん征圧の集い」

私の“MINIMUM INVASIVE SURGERY”とは? (特別講演). 和田洋巳. 第60回日本臨床外科学会総会 (1998. 11. 11 広島)

再生医学応用研究部門

組織再生応用分野

Department of Tissue Regeneration

【研究概要】

1. 本分野の主な研究テーマは、人工関節軟骨による新しい表面置換型人工関節の開発である。生体関節と人工関節の潤滑・負荷機構の生力学的研究結果に基づき、この15年間開発を進めてきた人工軟骨も、最も困難な課題である骨への強固な接着・固定に成功したので、臨床応用可能な人工材料になってきた。関連する研究テーマは以下の如くである。

(1) 人工関節軟骨の骨床への接着固定

人工関節材料として最も困難なこの問題を、我々は多孔性人工骨材料の孔内へ液状の PVA を含浸させ、ゲル硬化過程で両者を結合し、人工骨・軟骨複合材料として造ることに成功した。人工骨・軟骨複合材料を 6 ヶ月間家兎、犬にインプラントした結果、孔内への充分な新生骨侵入を認めた。(図1)

(2) 人工軟骨PVA と多孔性人工骨TFM (チタンファイバーメッシュ) との結合強度の強化

高分子量、高濃度の粘稠なPVA原液をTFM孔内に充分含浸させることが出来ず、両者の結合強度が2.1 Mpaと弱かったため、射出成形機により高温、高圧下に含浸させることにより解決しつつある。ただ高温ゲル化によりPVAゲルの物性に変化が生じたため、現在、含浸方法の改良とそれともなう物性の変化を検索し、最適条件を求めつつある。

(3) 犬大腿骨頭表面置換術

上記材料を用いて、ビーグル犬18頭に手術を行っている。

(4) 犬人工椎間板置換術

上記複合材料により人工椎間板を作成し、ビーグル犬12頭に手術を行いつつある。

(5) ウサギ人工半月板置換術

PVAゲルにより作製した人工半月板でウサギの膝手術を行っている。

(6) PVAゲルの耐摩耗性の改良

(7) 上記 (3) (4) 犬用デバイスの最適設計を力学的に追及するため、FEMシミュレーションによる解析とデザインを行っている。人工関節軟骨の開発は世界中で断念されていたが、本分野の本材料は世界唯一の有望な人工関節材料になりつつあると云える。

2. 人工関節材料の摩擦・摩耗の研究

現行の人工関節の最大の問題であるPE摩耗を減少させるため、PEの耐摩耗性の改良を行っている。



図1 犬膝関節にインプラントした人工骨軟骨複合材料

3. 骨粗鬆症と大腿骨頭部骨折の生力学的解析

大腿骨頭部骨折の人工骨頭置換術で摘出された大腿骨頭を用いて、大腿骨頭部骨折の骨折型を分類し、骨頭海綿骨の物性並びに骨梁の形態学的相違と骨折型との関係を明らかにしつつある。

4. 関節の修復に関する研究

培養軟骨細胞による軟骨欠損部の実験的研究を行い、軟骨細胞の形質維持に関する研究を行っている。

5. 関節軟骨最表層の構造と潤滑機能の研究

AFMにより関節軟骨最表層構造を明らかにし、Hyaluronidase 等の酵素処理による構造の変化と同時に測定する摩擦係数の変化との関連を追及しつつある。

6. 骨芽細胞の分化・増殖機構の解析

骨芽細胞から骨肉腫に至る過程を分子レベルで明らかにすることは、骨芽細胞への系列にある間葉系細胞の分化・増殖に関する機構を理解することにつながる。我々は骨肉腫の発生に重要な役割を果たしていると考えられているp53遺伝子あるいは網膜芽細胞腫遺伝子のノックアウトマウスより骨芽細胞様細胞系を樹立した。これらの細胞は旺盛な増殖力を示し、骨芽細胞としての形質を有しているが、完全な形質転換細胞ではない。これらの細胞を用いて、骨芽細胞の分化・増殖を制御する因子を検索している。

7. 脂肪細胞の分化・増殖機構の解析

CHOP 遺伝子は脂肪細胞の分化を制御する因子の一つである。脂肪組織由来の悪性腫瘍である粘液型脂肪肉腫はCHOP 遺伝子の機能異常により発生する。そこで我々は変異CHOP 遺伝子を用いた形質転換実験により、CHOP 遺伝子の下流に存在して脂肪細胞の分化・増殖を制御する因子を検索している。 (文責 岡)

Abstract

Main objective of our research field is to develop artificial osteo-chondral composite material with which to replace damaged joint surfaces

1. Since 15 years, we have developed the material composed of PVA Hydrogel and Titanium Fiber Mesh (TFM). As the most important prerequisite for artificial cartilage, that is, to attach the material to underlying bones firmly and quickly has been solved by new bone ingrowth into the pores of TFM, this material becomes a very promising joint material.

2. For clinical application to repair aseptic necrosis of the femoral head, we have implanted them to femoral head of beagle dogs (24 dogs). As this composite material is good candidate for artificial intervertebral disc, we have also implanted them into canine spine.

3. To make clear fracture mechanisms of femoral neck fractures, we have examined various mechanical properties of cancellous bones taken from 55 femoral heads, removed for prosthetic replacement. By performing various mechanical tests of primary compressive trabeculae of the femoral head, mechanical and morphological characteristics of osteoporotic cancellous bone have been elucidated.

4. Upper most superficial layer of articular cartilage in relation to joint lubrication are observed using AFM. Influences of enzyme treatment like Hyaluronidase on the structure of articular cartilage and also on friction are examined.

5. Differentiation and proliferation of mesenchymal cells with osteoblastic lineage.

To understand the molecular process from osteoblasts to osteosarcoma cells will provide information

concerning the differentiation and proliferation of mesenchymal cells on osteoblastic lineage. We have established cells with osteoblastic phenotype from mice without the p53 gene or retinoblastoma gene, which have principle roles in the development of osteosarcoma. These cells possess prominent potential for proliferation and several phenotypes as osteoblasts, but no definite phenotypes as fully transformed cells. Using these cells, we have tried to isolate the factors, which regulate the differentiation and proliferation of osteoblasts.

6. Differentiation and proliferation of adipocytic tissue

The CHOP gene is one of key factors to regulate the differentiation of adipocytic cells. One of malignant tumors derived from adipocytic tissue, myxoid liposarcoma, is developed by the dysfunction of the CHOP gene. We have analyzed the effects of abnormal CHOP gene by transformation experiments to investigate the down stream factors which may regulate the normal process of differentiation and proliferation of adipocytic cells.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

- Bone-bonding in bioactive glass ceramics combined with bone matrix. W. Q. Yan, M. Oka, T. Nakamura. J.Biom.Mat.Res. 258-265, 1998.
- Methods to reduce the wear of UHMWPE. M. Oka, S. H. Hyon, M. Ohta, T. Nakamura, Y. Ushio, and J. Toguchida. Joint Athroplasty (ed. by Imura S. et al), Springer, Tokyo, 109-118, 1999.
- 骨粗鬆症による骨頭海綿骨の骨梁構造変化と大腿骨頸部内側骨折の骨折機序. 速水 尚, 岡 正典, 池内 健, 戸口田淳也, 中村孝志, 江坂拓南. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:327-332, 1998.
- Influence of various structure treatment on histological fixation of titanium implants. Y. S. Chang, Hai-Ou G., M. Kobayashi, M. Oka. The J. of Arthroplasty 13:816-825, 1998.
- 大腿骨頸部内側骨折の骨折形態に関するFEM解析. 伊藤 努, 岡 正典, 速水 尚, 坂口一彦, 中村孝志. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:365-370, 1998.
- 骨粗鬆症海綿骨の骨梁構造変化に関する研究. 岩崎祐喜, 岡 正典, 速水 尚, 戸口田淳也, 江坂拓南, 坂口一彦, 杉田 光, 上尾豊二, 中村孝志. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:285-290, 1998.
- ヒアルロン酸の関節潤滑に及ぼす効果. 飯阪正俊, 岡 正典, 池内 健, 速水 尚, 戸口田淳也, 松末吉隆, 中村孝志, 坂口一彦. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:247-252, 1998.
- 骨粗鬆症海綿骨の力学的特性に関する研究 (第一報). 江坂拓南, 岡 正典, 速水 尚, 戸口田淳也, 岩崎祐喜, 坂口一彦, 杉田 光, 上尾豊二, 中村孝志. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:321-325, 1998.
- 犬用人工椎間板の力学的特性 (第二報). 中村明大, 岡 正典, 由良茂人, 速水 尚, 玄 丞然, 戸口田淳也, 坂口一彦, 中村孝志. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:77-81, 1998.
- 配向結晶化UHMWPEの耐摩耗性. 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 池内 健, 岡 正典. 日本臨床バイオメカニクス学会誌 19:461-465, 1998.

The effect of structure change of cancellous bone caused by osteoporosis on its compressive strength in the

- human femoral head. T. Hayami, M. Oka, H. Sugita. 近畿大学工学部研究 169-174, 1998.
- 犬膝関節軟骨およびPVAヒドロゲル人工関節軟骨の走査型電顕および原子間力顕微鏡観察. 松村和明, 玄 丞休, 岡 正典, 牛尾一康, 堤 定美. 高分子論文集 55:786-790, 1998.
- Comparison of the bony ingrowth into an osteochondral defect and an artificial osteochondral composite device in load-bearing joints. Y. S. Chang, Hai-Ou G., M. Kobayashi, M. Oka. The knee 5:205-213, 1998.
- UHMWPEの耐摩耗性の改良. 岡 正典, 戸口田淳也, 牛尾一康, 中村孝志, 玄 丞休, 富田直秀. Orthop. Ceram. Impl. 16:93-97, 1996.
- PE摩耗を減じるための人工材料の選択. 岡 正典, 戸口田淳也, 牛尾一康, 中村孝志. Orthop. Ceram. Impl. 16:99-102, 1996.
- 犬THAにおける生体活性骨セメントの評価. 藤田 裕, 中村孝志, 飯田寛和, 松田康孝, 岡 正典, 北村嘉明. 日本人工関節学会誌 28:39-40, 1998.
- UHMWPEの摩耗を減少させるために. 岡 正典, 玄 丞休, 太田 信, 戸口田淳也, 中村孝志. 日本人工関節学会誌 28:91-92, 1998.
- Nerve regeneration over a 25mm gap in rat sciatic nerves using tubes containing blood vessels: the possibility of clinical application. R. Kakinoki, N. Nishijima, Y. Ueba, M. Oka. Internat Orthopaedics 21:332-336, 1997.
- 骨粗鬆症と大腿骨頸部内側骨折. 岡 正典. 京都整形外科医会誌 43:9-16, 1998.
- Prosthetic replacement of the hip in dogs using bioactive bone cement. Y. Matsuda, T. Nakamura, H. Fujita, T. Yamamuro, M. Oka. Clin.Ortho. 336:263-277, 1997.
- Amplification of the CDK4 gene in sarcomas: tumor specificity and relationship with the RB gene mutation. H. Kanoe, T. Nakayama, H. Murakami, T. Hosaka, H. Yamamoto, Y. Nakashima, T. Tsuboyama, T. Nakamura, M.S. Sasaki, J. Toguchida. Anticancer Res 18: 2317-2322, 1998.
- 骨軟部腫瘍の遺伝子診断. 戸口田淳也. 整形・災害外科 41:1475-1481, 1998.
- 軟部肉腫と癌遺伝子. 戸口田淳也, 中山富貴, 鹿江 寛, 山本博史. 病理と臨床 16:126-134, 1998.
- 転移性骨腫瘍の遺伝子治療. 戸口田淳也. 整形・災害外科 41:1181-1192, 1998.

2) 著書および総説

- 整形外科の新しい人工材料. 岡 正典. 整形災害外科 40:259-265, 1997.
- 生体関節と人工関節の潤滑機構. 岡 正典. 国際医書出版, 骨・関節・靱帯 10:509-514, 1997.
- 人工骨と人工軟骨. 岡 正典. 21世紀への人工臓器 211-220, 1998.
- 人工関節軟骨. 岡 正典. 関節外科 17:116-122, 1998.
- 人工関節軟骨の開発に関する研究. 岡 正典. 生体材料 16:36-44, 1998.
- 骨腫瘍. 戸口田淳也. 整形外科疾患からみた分子生物学(分担) 南江堂 高岡邦夫, 中村祐輔編, 147-156, 1998.
- 多発性軟骨性外骨腫症 EXT1・EXT2遺伝子. 戸口田淳也. 家族性腫瘍(分担) 中山書店 樋野興夫, 湯浅保仁, 恒松由記子編, 162-167, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

- UHMWPEの摩耗を減少させるために. 岡 正典, 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 池内 健. 第10回バイオエンジニアリング講演会 (1998. 1. 24 広島)
- 骨粗鬆症による骨梁構造変化とその応力ひずみ解析. 正玄慎一郎, 川上浩之, 松山一朝, 伊藤 努, 速水 尚, 岡 正典. 第10回バイオエンジニアリング講演会 (1998. 1. 23 広島)
- 大腿骨頸部内側骨折の骨折形態に及ぼす海綿骨の機械的特性 (第2報). 速水 尚, 岡 正典, 江坂拓南, 岩崎祐喜, 坂口一彦. 第10回バイオエンジニアリング講演会 (1998. 1. 23 広島)
- UHMWPEの摩耗を減少させるために. 岡 正典, 玄 丞然, 太田 信, 戸口田淳也, 中村孝志. 第28回日本人工関節学会 (1998. 3. 5 金沢)
- 犬THAにおける生体活性骨セメントの評価. 藤田 裕, 中村孝志, 飯田寛和, 松田康孝, 井戸一博, 岡 正典, 北村嘉明. 第28回日本人工関節学会 (1998. 3. 5 金沢)
- Acetabular reconstruction with A glass-ceramic-block. S. Yoshii, M. Oka, T. Yamamuro, K. Ikada, T. Nakamura. 24th Society for Biomaterials (1998. 4. 25 SanDiego)
- Development of artificial osteo-chondral composite material (Key-note lecture). M. Oka, Y. Ushio, S. Yura, S. H. Hyon, T. Nakamura. 9th Forum on new Materials (CIMTEC '98) (1998. 6. 18 Florence)
- Etiological mechanical factors in the intracapsular femoral neck fractures. T. Hayami, M. Oka, T. Nakamura. Third World Cong. of Biomechanics (1998. 8. 3 Sapparo)
- Mechanical properties of UHMWPE crystallized under uniaxial compression. M. Ohta, S. H. Hyon, M. Oka, K. Ikeuchi, S. Tsutsumi. Third World Cong. of Biomechanics (1998. 8. 3 Sapparo)
- Development of artificial osteo-chondral composite material. M. Oka, K. Ushio, T. Nakamura, S. H. Hyon. Third World Cong. of Biomechanics (1998. 8. 3 Sapparo)
- Bone remodelling around implanted materials under load bearing conditions. M. Oka, S. Yura, T. Hayami, J. Toguchida, T. Nakamura. Third World Cong. Of Biomechanics (1998. 8. 3 Sapparo)
- Impact deformation and shock absorbing function of trabecular bone. T. Hayami, M. Oka, T. Nakamura. Third World Cong. of Biomechanics (1998. 8. 3 Sapparo)
- Development of artificial intervertebral disc (特別講演). 岡 正典. 第5回脊椎・脊髄手術手技研究会STSS (1998. 9. 5 東京)
- 生体活性骨セメントを使用した犬THAにみとめられたfemoral bone resorptionについて. 藤田 裕, 中村孝志, 飯田寛和, 松田康孝, 岡 正典, 北村嘉朗. 第13回日整会基礎学術集会 (1998. 9. 26 名古屋)
- 犬大腿骨頭の部分的表面置換術. 牛尾一康, 岡 正典, 藤田 裕, 由良茂人, 戸口田淳也, 中村孝志. 第13回日整会基礎学術集会 (1998. 9. 26 名古屋)
- 人工椎間板の開発に関する研究 (第4報). 由良茂人, 岡 正典, 藤田 裕, 牛尾一康, 孕石佳久, 中村孝志. 第13回日整会基礎学術集会 (1998. 9. 26 名古屋)
- 大腿骨頭の主圧縮骨梁の力学的特性について. 杉田 光, 岡正典, 中村孝志, 上尾豊二. 第13回日整会基礎学術集会 (1998. 9. 26 名古屋)
- Partial surface replacement of the femoral head in a canine model (First report). K. Ushio, M. Oka, H. Fujita, S. Yura, J. Toguchida, T. Nakamura. Third combined meeting of the Orthop. Res. Society of the USA,

Canada, Europe and Japan (1998. 9. 29 Hamamatsu)

人工骨軟骨複合材料の開発 (教育研修講演). 岡 正典. 第26回日本リウマチ関節外科学会 (1998. 10. 22 滋賀)
犬大腿骨頭の部分的表面置換術. 牛尾一康, 岡 正典, 玄 丞然, 藤田 裕, 由良茂人, 戸口田淳也, 中村孝志.

第26回日本リウマチ関節外科学会 (1998. 10. 22 滋賀)

犬用人工椎間板の力学的特性評価. 孕石佳久, 坂口一彦, 岡 正典, 由良茂人, 速水 尚, 中村孝志. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

犬骨頭表面置換術におけるStress Shieldingの研究. 浦川隆史, 坂口一彦, 岡 正典, 速水 尚, 牛尾一康, 中村孝志. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

大腿骨頭海綿骨の骨折抵抗と亀裂進展挙動. 速水 尚, 岡 正典, 戸口田淳也, 中村孝志, 江坂拓南, 坂口一彦.

第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

生体関節と人工関節の摩擦特性について. 林 力一, 坂口一彦, 岡 正典, 池内 健, 速水 尚, 由良茂人, 中村孝志, 牛尾一康. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

PVA-Hの生体内安定性評価. 牛尾一康, 中村孝志, 岡 正典, 玄 丞然, 速水 尚, 由良茂人, 森川将名. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

圧縮配向結晶化UHMWPEの力学的特性. 玄 丞然, 太田 信, 堤 定美, 岡 正典. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

骨粗鬆症海綿骨の骨梁構造変化に関する研究 (第2報). 岩崎祐喜, 坂口一彦, 岡 正典, 速水 尚, 中村孝志.

第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

骨粗鬆症海綿骨の力学的特性に関する研究 (第2報). 江坂拓南, 岡 正典, 坂口一彦, 中村孝志, 速水 尚. 第25回日本臨床バイオメカニクス学会 (1998. 11. 19 宮崎)

骨粗鬆症と大腿骨頸部内側骨折. 岡 正典. 京都整形外科医会 (1998. 3. 28 京都)

内側骨折大腿骨頭の高圧骨力学的特性. 岡 正典. 京滋骨粗鬆症研究会 (1998. 9. 12 京都)

人工椎間板の開発. 由良茂人, 岡 正典, 牛尾一康, 藤田 裕, 中村孝志. 第10回日本経皮的椎間板の摘出術研究会 (1998. 3. 14 福島)

Development of artificial osteo-chondral composite material. M. Oka. Davos AO Institute (1998. 6. 24 Davos)

How to repair joint surface. M. Oka. M.E.Muller Institute of Univ. Bern (1998. 6. 26 Bern)

Development of artificial osteo-chondral composite material. M. Oka. Research Institute of R.Mathys (1998. 6. 26 Bern)

How to repair joint surface. M. Oka. Hospital Cantonal Fribourg (1998. 6. 29 Fribourg)

How to repair joint surface. M. Oka. Orthopaedische Uni-Klinik (Balgrist) (1998. 6. 30 Zurich)

座骨神経に発生し神経幹内に広範な浸潤をみたmalignant peripheral nerve sheath tumorの1例. 宗 和隆, 坪山直生, 池田 登, 仮元幹雄, 中村孝志, 戸口田淳也, 笠原勝幸, 中嶋安彬. 第336回京阪神整形外科集談会 (1998. 1. 17 大阪)

連環状形態をとった第3頸神経砂時計腫(plexiform schwannoma)の1例. 後藤匡志, 柴田弘太郎, 笠井宗一郎, 多田弘史, 坪山直生, 松下 睦, 中村孝志, 庄司和彦, 南口早智子, 中嶋安彬, 戸口田淳也. 第337回京阪神整形外科集談会 (1998. 2. 21 大阪)

尺骨遠位端に発生したperiosteal chondromaの1例. 芝川厚之, 坪山直生, 池田 登, 麻田義之, 中村孝志, 戸口

- 田淳也, 中嶋安彬, 平光照子. 第338回京阪神整形外科集談会 (1998. 3. 14 大阪)
- 骨巨細胞腫に対するSAとAW-ガラスセラミックを用いた観察温存手術ー従来の手術方法と比較してー. 笠原勝幸, 坪山直生, 戸口田淳也, 中村孝志. 第71回日本整形外科学会学術集会 (1998. 4. 17 徳島)
- 非蝶番型腫瘍用人工膝関節の耐久性と機能ー厚生省がん克服新10カ年戦略研究班よりの報告ー. 坪山直生, 内田淳正, 佐藤啓二, 楠崎克之, 吉川秀樹, 上田孝文, 荒木信人, 戸口田淳也, 中村孝志. 第71回日本整形外科学会学術集会 (1998. 4. 17 徳島)
- 骨巨細胞腫に対する新しい手術方法ーSAとAWガラスセラミックによる. 笠原勝幸, 坪山直生, 戸口田淳也, 中村孝志. 第90回中部日本整形外科災害外科学会 (1998. 5. 21 大阪)
- 下肢悪性軟部腫瘍切除後の血管柄付組織移植術による再建. 池田 登, 麻田義之, 坪山直生, 戸口田淳也, 中村孝志. 第90回中部日本整形外科災害外科学会 (1998. 5. 21 大阪)
- 双生児に発生した先天性中手骨癒合症例. 大西宏之, 池田 登, 麻田義之, 中村孝志, 戸口田淳也. 第341回京阪神整形外科集談会 (1998. 7. 18 大阪)
- 骨・軟部腫瘍の遺伝子診断. 戸口田淳也. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- 粘液型脂肪肉腫の治療成績と問題点. 戸口田淳也, 坪山直生, 笠原勝幸, 中嶋安彬, 琴浦良彦, 中村孝志. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- 滑膜肉腫の治療成績. 一再手術例を中心とした検討ー 坪山直生, 戸口田淳也, 笠原勝幸, 中嶋安彬, 中村孝志. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- 軟部腫瘍の初期治療の現状. 戸口田淳也, 篠原典夫, 須田昭男, 井須和男, 梅田 透, 須藤啓広. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- ヒト骨肉腫におけるSV40-like sequenceの検索. 山本博史, 戸口田淳也, 村上 弘, 保坂泰介, 中山富貴, 鹿江 寛, 坪山直生, 中村孝志. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- 脂肪肉腫におけるTLS-CHOP遺伝子のゲノムレベルでの切断点解析. 保坂泰介, 戸口田淳也, 鹿江 寛, 中山富貴, 村上弘, 山本博史, 坪山直生, 佐々木正夫, 中村孝志. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- マウス頭蓋冠由来細胞の悪性化における遺伝子発現の変化. 村上 弘, 戸口田淳也, 中山富貴, 保坂泰介, 山本博史, 鹿江 寛, 坪山直生, 中村孝志. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 18 千葉)
- 腸骨悪性紡錘形細胞腫瘍. 松城尚憲, 中嶋安彬, 坪山直生, 戸口田淳也, 藤本良太, 小山 貢. 第31回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (1998. 7. 19 千葉)
- 骨軟部腫瘍に対する術中照射療法における髓内釘の応用. 戸口田淳也, 坪山直生, 笠原勝幸, 中村孝志, 琴浦良彦. 第91回中部日本整形外科災害外科学会 (1998. 10. 9 米子)
- 骨軟部腫瘍の遺伝子変異解析とその臨床応用. 戸口田淳也. 第91回中部日本整形外科災害外科学会 (1998. 10. 9 米子)

器官形成応用分野 Department of Organ Reconstruction

【研究概要】

現在の研究室スタッフは、井上一知教授以下、宮本正章助教授、顧元駿研究員、長田奈津紀研究員である。また腫瘍外科（第一外科）より大学院生（山崎透、木下直子、崔万興、許宝友）、研究生（瀬戸山博、川上義行、大森恵子、中村吉法）を受け入れている。平成11年度からはスタッフ、大学院生、インドよりの学術振興会外国人研究員等、計4名の新たな参加が予定されており、今後さらに精力的な研究が行われることが期待される。

研究室の主研究領域は、膵島移植である。膵島移植はI型糖尿病に対する根治的治療法として、近年欧米において急速に症例数の増加が報告されている。しかし、本邦においては同種膵島移植の臨床応用は未だ行われておらず、現在我々の研究室では学会をリードしつつ、臨床応用をめざして準備を進め、具体的には、現在まで、1) 膵島細胞分離法、2) Islet bank 確立のための膵島凍結保存法を開発し、1) の膵島分離は量的および質的な問題を克服する必要がある、その評価を行うためにイヌ、ブタ膵臓を用いた種々の検討を行ってきた。これらの成果により京都大学医学部医の倫理委員会で、心臓死ドナーよりの臨床膵島移植実施に付き承認を受けた。

実験的研究テーマとして、これまでに、異種（ブタ）膵島分離法、バイオ人工膵移植、膵β細胞株（MIN 6等）に関する検討、移植免疫に関する検討、移植部位に関する検討、さらに抗癌剤封入温度感作性ゾル-ゲル相転移型高分子化合物による新しい癌局所療法の開発等を行ってきた。

異種（ブタ）膵島分離法：臨床膵島移植において問題となるドナー不足の解決のための方法の一つとして、異種動物の利用の可能性が示唆されており、ブタがその目的に最も適していると考えられている。しかしブタ膵島分離は、ヒト膵島分離と較べてはるかに困難であるとされてきた。我々は酵素液組成、酵素消化段階、精製分離段階に工夫を加えることにより、大量かつ高純度のブタ膵島を分離することに成功した。

バイオ人工膵移植：現在、臨床同種膵島移植において用いられている免疫抑制剤には様々な問題があり、これを解決するための方法の一つとして、免疫隔離膜を有するバイオ人工膵を用いた移植が考えられる。我々はこれまでに拡散チャンバー型人工膵として、MRPT、MRPB、三層型マイクロビーズを用いて検討を行ってきた。ラット分離膵島、ブタ分離膵島、膵β細胞株（MIN 6）を封入した人工膵を用いた検討において、同種移植モデル、異種移植モデルいずれにおいても、ホストの免疫拒絶反応に対して良好な免疫隔離能を有することが示された。

膵β細胞株に関する検討：MIN 6細胞は宮崎らにより樹立されたマウス膵β細胞株で、生理的なグルコース濃度変化に対する良好なインスリン分泌能を有している。必要に応じて培養増殖することが可能で、バイオ人工膵のバイオリアクターとしての利用が考えられる。これまでにヒトインスリン遺伝子導入によるヒトインスリン分泌が確認されているが今後、免疫拒絶に関わる分子の遺伝子導入に関する検討を行う予定である。

移植免疫に関する検討 異種移植における超急性期免疫拒絶反応には、補体の活性化が関与しているとされている。我々は高分子化合物を用いた体外循環回路による補体活性制御モデルを確立し、これまでにモルモット異種心移植モデルにおいてグラフト生着期間の著しい延長を得ることに成功した。また移植心の詳細な検討により、超急性期拒絶反応における補体活性化機序の解明を行った。現在バイオ人工膵に用いる、新たな補体活性抑制物質に関する検討を進めている。

移植部位に関する検討：臨床膵島移植において、現在行われている門脈内移植には移植後早期の膵島障害など、様々な問題が指摘されておりその解決方法の一つとして新たな移植部位の確立に関する検討が必要である。我々は

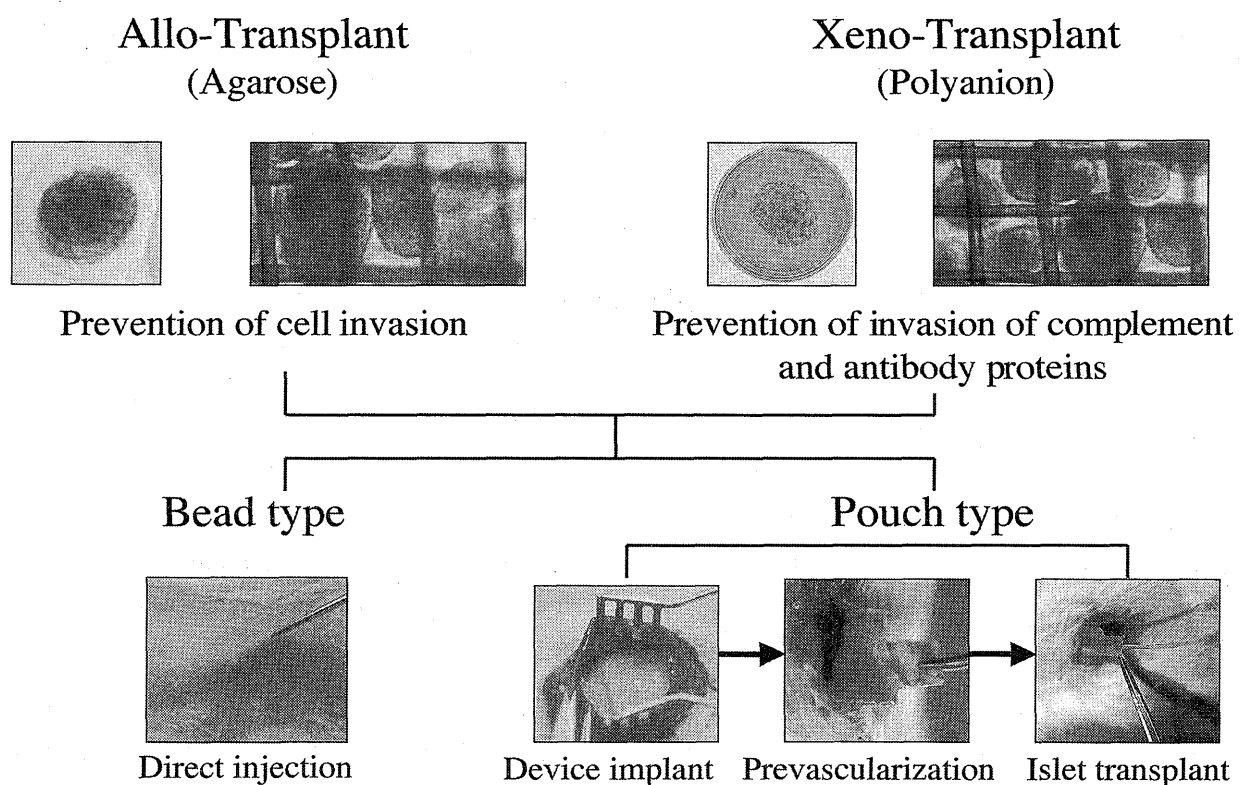
移植部位に新生血管を誘導し、血流を良好に保つことにより、腹腔内、皮下組織内へのラット膵島同系移植において長期間にわたる血糖値の正常化を得ることに成功した。皮下移植には低侵襲性、グラフト回収を容易に行うことができるなどの大きな利点があると考えられている。今後、腹腔内と共にバイオ人工膵の移植部位として利用することが可能となる可能性があると考えられ、現在検討を進めている。また移植部位においてマトリックスを用いた三次元構造を構築し、同部位へ分離膵島及びバイオ人工膵を移植する試みを行ってきた。これまでにラット分離膵島同系移植モデルにおいて、長期間にわたる血糖値の正常化が得られた。今後ラット同種移植モデルにおいて検討を行う予定である。

抗癌剤封入温度感作性ゾル-ゲル相転移型高分子化合物による新しい癌局所療法の開発：N-イソプロピルアクリルアミド（NIPAAm）に対するモノマーの種類、仕込み組成を変化させることにより、種々の薬物（5-FU, シスプラチン）の時間的・空間的制御が可能となった。そしてin vivoにおいてもヒト肝癌モデル（無胸腺マウス）に対して有効性を示し（著しい生存率の延長、腫瘍径縮小効果）、現在臨床応用に向けて研究を継続している。

以上、現在進められている研究テーマについて概略を示したが、我々は将来的に異種膵島、及び膵 β 細胞株を用いたバイオ人工膵移植による糖尿病治療をめざしており、引き続き多角的に今後の研究を進めていく考えである。

（文責 宮本）

Our Strategy on Islet Transplantation



Major field of our research is pancreatic islet transplantation. Pancreatic islet transplantation could be alternative of curative therapy to the patient with type I diabetes mellitus. To date, clinical application of islet allo-transplantation has not carried out in Japan. We are going to establish the system prepared for clinical islet allo-transplantation. The system involves two specialized techniques that have been considered essential for successful transplantation. One is islet isolation technique and other is cryopreservation

technique of isolated islet for islet bank.

One of the crucial problems on clinical islet allo-transplantation is the control of quantity and quality of isolated islets during isolation processes that may affect the function of grafted islets. We have previously reported the method for islet isolation with excellent results on large-scale animal model. Other technique we have explored for clinical application of islet allo-transplantation regards cryopreservation of isolated islet. Recently, we have developed the method for cryopreservation of isolated islet that is important for the establishment of islet banking system. Establishment of islet banking system would contribute to solve the serious problems of shortage of donor islet. For the complete evaluation of our method, further studies using human pancreas are needed at our institution. We have applied the research protocol using human pancreas to the institutional committee board of Kyoto University. After the approval of the research protocol using human pancreas, we will immediately carry the study on for clinical application.

We have various themes on experimental islet transplantation such as isolation of xeno-porcine islet, bioartificial pancreas, pancreatic β cell line, mechanisms regarding immune-responses on xeno-transplantation and site for islet transplantation. We have supposed the strategy to establish the method of pancreatic islet transplantation employing bioartificial pancreas encapsulating xeno-porcine islets and or pancreatic β cells as a curative therapy for the patient with type I diabetes mellitus.

We would like to conduct our research on pancreatic islet transplantation with multiple view points in future.

【業績目録】

● 誌上发表 ●

1) 原著論文および著書

Effect of a New Immunosuppressive Agent, FTY720, on Survival of Islet Allografts. T. Yamasaki, K. Inoue, H. Hayashi, Y. Gu, H. Setoyama, J. Ida, W. Cui, Y. Kawakami, M. Kogire, M. Imamura. Cell Transplant 1998 Jul; 7(4): 403-406.

Improvement of Adult Porcine Pancreatic Islet Isolation; Employment of an Innovative Enzyme Solution. Y.J. Gu, K. Inoue, M. Miyamoto, W.E. Cui, M. Tanaka, H. Setoyama, M. Imamura, H. Iwata, and Y. Ikada. Transplantation Proceedings, 30, 356-357 (1998).

The Potential of Anticomplement Synthetic Sulfonic Polymers for Xenotransplantation. H. Setoyama, K. Inoue, H. Iwata, Y. Murakami, T. Fujii, H. Kaji, N. Morikawa, Y. Kawakami, T. Tun, Y. J. Gu, W. X. Cui, H. Hayashi, M. Imamura and Y. Ikada. Transplantation Proceedings, 30, 67-70, 1998.

Improvement of a large-scale isolation procedure for breeder porcine islets. -Possibility of harvesting from non-heart beating donor-. M. Miyamoto, K. Inoue, Y. Gu, H. Setoyama, J. Ida, W. Cui, Y. Kawakami, M. Kogire, and H. Ohyanagi. Cell transplantation 7, 397-402, 1998.

Effect of "acidic oxidative potential water" on microbial contamination harvesting porcine pancreas for islet xenotransplantation. M. Miyamoto, K. Inoue, Y. Gu, and H. Ohyanagi. Transplant Proc 30 3431-3432,

1998.

膵・膵島移植の適応とタイミング. 宮本正章, 井上一知. ICUとCCU. 22, 573-579, 1998.

膵島移植の現状と将来. 宮本正章, 顧元駿, 海道利実, 崔万興, 許宝友, 井上一知. 現代医療 30, 2361-2367, 1998.

ヒト膵ラ島凍結保存法のimmunomodulation効果について. 宮本正章. 学会賞受賞研究: 第29回日本膵臓学会. Medical Academy News 696, 10, 1998.

ドイツ外科学会総会とGiessen臨床膵島移植勉強記. 宮本正章. 日本外科学会雑誌 99, 603-605, 1998.

腫瘍随伴症候群. 宮本正章, 井上一知. 中山書店「症候・病態の分子メカニズム」Molecular Medicine 35, 41-42, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

ブタ膵からのラ島分離法の確立: 組織学的特異性の解明. 崔万興, 井上一知, 顧元駿, 宮本正章*, 林博之, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 木下直子, 今村正之, 田中勝喜*, Thein Tun*. 第51回日本消化器外科学会総会 (1998. 2. 東京)

ブタ膵ラ島分離法の確立. 崔万興, 井上一知, 顧元駿, 宮本正章*, 林博之, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 木下直子, 田中勝喜*, 今村正之. 第25回膵・膵島移植研究会 (1998. 2. 京都)

膵細胞移植における電解酸性水の有用性. 宮本正章, 井上一知, 顧元駿, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 許宝友. 第51回日本消化器外科学会総会 (1998. 2. 19. 東京)

心臓死ドナーよりの成熟ブタ膵島大量分離法における2層法変法 (Kinki solution / PFC) の有用性. 宮本正章, 井上一知, 顧元駿, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 許宝友. 第25回日本膵・膵島移植研究会シンポジウム「膵・膵島移植の適応と問題点」, (1998. 2. 28. 京都)

ブタ膵ラ島分離法の確立: 膵の消化過程における組織学的検討. 崔万興, 井上一知, 顧元駿, 宮本正章*, 林博之, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 木下直子, 今村正之, 田中勝喜*, Thein Tun*. 第98回日本外科学会総会 (1998. 4. 8. 東京)

ブタ膵ラ島分離法の改良: ブタ膵組織学的特異性に関する検討. 崔万興, 井上一知, 顧元駿, 宮本正章*, 林博之, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 木下直子, 今村正之, 田中勝喜*, Thein Tun*. 第6回細胞療法研究会 (1998. 4. 大阪)

「超急性異種移植心拒絶過程における補体活性抑制の意義」. 瀬戸山博, 井上一知, 加治弘, 林博之, 顧元駿, 川上義之, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 今村正之. 第98回日本外科学会 (1998. 4. 8- 4. 10. 東京)

臨床膵島移植実施に向けての現況と将来展望: 心臓死ドナーよりの成熟ブタ膵島大量分離法の開発とIslet bankの確立. 宮本正章, 井上一知, 顧元駿, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 許宝友. 第98回日本外科学会総会 ワークショップ11「膵および膵島移植のup-to-date」 (1998. 4. 10. 東京)

膵細胞移植における電解酸性水 (強酸性水) の有用性. 宮本正章, 井上一知, 顧元駿, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 許宝友. 第98回日本外科学会総会 (1998. 4. 9. 東京)

膵島移植における電解酸性水の有用性と問題点. 宮本正章, 井上一知, 顧元駿, 瀬戸山博, 川上義行, 山崎透, 崔万興, 木下直子, 許宝友. 第6回細胞療法研究会 (1998. 4. 18. 大阪)

TISSUE ENGINEERINGに基づく再生膵島の凍結保存法の検討; 新たに考案した細胞外マトリクス成分添加法の

- 効果. 木下直子, 林 博之, 井上一知, 篠原茂生, 川上義行, 顧 元駿, 崔 万興, 瀬戸山博, 山崎 透, 井田 純, 許 宝友, 今村正之, 岩田博夫, 筏 義人, 田中勝喜, 宮本正章, 宮崎純一. 第98回日本外科学会 (1998. 4. 9. 東京)
- 成熟ブタ脾からラ島を大量分離法の確立; 新しい酵素液の開発. 顧 元駿, 井上一知, 崔 万興, 宮本正章, 田中勝善, 木下直子, 林 博之, 瀬戸山 博, 今村正之. 1998年日本消化器関連学会 (DDW-Japan) (1998. 4. 16. 横浜)
- 瀬戸山 博, 村上能庸, 岩田博夫, 嶋田俊秀, 加治 弘, 顧 元駿, 北野悦子, 北村 肇, 今村正之, 筏 義人, 井上一知. 第1回日本異種移植研究会 シンポジウム「Discordant 異種移植心再灌流初期における拒絶免疫機構に関して」(1998. 6. 26- 6. 27 名古屋)
- 抗癌剤封入温度応答性ゾルーゲル相転移型ポリマーを応用した. 新しい癌局所療法の開発. 宮本正章, 井上一知, 田守昭浩, 嘉悦 勲. 第52回日本消化器外科学会総会 (1998. 7. 17. 東京)
- 重症鈍的肝損傷に対するガーゼパッキングの功罪. 宮本正章, 戸田慶五郎, 野上隆司, 篠 憲二. 第52回日本消化器外科学会総会 (1998. 7. 17. 東京)
- Oral Session "Discordant Xenograft Survived the Activation of Complement through Alternative Pathway in Guinea pig-to-rat Model". H. Setoyama, Y. Murakami, H. Iwata, H. Kitamura, T. Shimada, H. Kaji, Y. Ikada, M. Imamura, and K. Inoue. The 7th International Alexis Carrel Conference (1998. 10. 20- 10. 23 Kyoto, Japan)
- 臨床脾島移植実施に向けての現況と問題点. 宮本正章, 井上一知, 顧 元駿, 瀬戸山 博, 川上義行, 山崎 透, 崔 万興, 木下直子, 許 宝友. 第40日本消化器病学会大会 シンポジウム (2): 消化器に対する細胞・臓器移植の位置づけ (1998. 10. 30. 東京)
- 腹腔内移植バイオ人工脾の生着と血管新生に関する検討. 顧 元駿, 崔 万興, 許 宝友, 山崎 透, 瀬戸山 博, 今村正之, 村上能庸, 尾形 栄, 岩田博夫, 筏 義人, 井上一知. 第34回日本移植学会総会 (1998. 12. 1. 東京)
- Biodegradable Matrix を用いた新しい脾ラ島移植法. 山崎 透, 顧 元駿, 林 博之, 崔 万興, 瀬戸山 博, 今村正之, 筏 義人, 井上一知. 第34回日本移植学会総会 (1998. 12. 1. 東京)
- 「体外循環による生体の補体活性制御モデル」. 瀬戸山 博, 村上能庸, 岩田博夫, 嶋田俊秀, 加治 弘, 顧 元駿, 北野悦子, 北村 肇, 今村正之, 筏 義人, 井上一知. 第34回日本移植学会 (1998. 11. 30-12. 2, 東京)
- 「超急性拒絶反応初期の免疫学的機構に関する一考察」. 瀬戸山 博, 村上能庸, 岩田博夫, 嶋田俊秀, 加治 弘, 顧 元駿, 北野悦子, 北村 肇, 今村正之, 筏 義人, 井上一知. 第34回日本移植学会 (1998. 11. 30-12. 2, 東京)

● 学術等の講演 ●

- Improvement of a large-scale isolation procedure for breeder porcine islets. -Possibility of harvesting from non-heart beating donor-. M. Miyamoto M.D., Ph.D. 日本外科学会国際委員会選考ドイツ外科学会給付生講演会 (ギーゼン大学) (Giessen, Germany 4. 22. 1998)
- 特別講演「脾移植の現状と展望」. 井上一知. 芝蘭会西播支部学術講演会 (1998. 10. 3. 赤穂市)
- 特別講演「脾島移植の現状と展望」. 井上一知. 山陰外科懇話会 (1998. 11. 14.)

特別講演「脾臓移植の現状と展望」 井上一知 第70回信州膵胆管研究会記念学術講演会 (1998. 11. 7. 長野)
「遺伝子組み換えミニブタ作出とその利用に関する基礎研究」研究班 鹿児島会議 細胞移植研究とミニブタ、平成10年度 循環器病研究委託費 宮本正章 (1998. 12. 4. 鹿児島)

臓器再建応用分野 Department of Bioartificial Organs

【研究概要】

臓器再建応用分野では、全身のあらゆる軟組織、臓器を対象として、自己の細胞が増殖、分化できる足場となる適切な環境を体内に与えることによって、自己の臓器が本来の構造と機能を取り戻して再生復元することを目的としています。

これによって、治療法がない難病患者、人工臓器で延命中の患者、或いは移植ドナーの不足のために死亡している症例の多くが救われ、また、医療費が激減することが予想されます。

研究の方法としては、同種・異種の臓器や組織から精製した細胞外マトリックス、酵素で分解・抽出して完全に免疫原性をなくした蛋白質、生体内で穏和に分解吸収される合成高分子、各種の細胞の増殖成長因子などの材料を組み合わせ、欠落した組織や臓器の再生する足場となる枠組み（細胞外マトリックス）を生体内に作ります。この枠組みを足場として利用して、生体内の細胞が増殖、分化し、自己の組織や臓器が再生復元されます。

現在行っている研究内容は下記のように分類されます。

- ① 角膜、心膜、胸膜、腹膜、脳硬膜などの膜系
- ② 血管、気管、消化管などの管状臓器
- ③ 外力の加わる組織（永久歯、歯根膜）
- ④ 末梢神経、脊髄などの神経系
- ⑤ 泌尿器系
- ⑥ 肝臓、脾臓、甲状腺、上皮小体、脾臓などの実質性代謝臓器

本プロジェクトでは、細胞が増殖、再分化して、元の臓器を復元させる仕組み（環境）を人工的に体の中に作れば、哺乳動物の臓器や組織もいもりのように再生復元するというメカニズムを医学に応用するものです。このような研究は、世界的にもほとんど行われていませんが、次世代の医療の中心的柱になると考えられます。

Purpose of study

We have devised a completely new approach to the development of artificial organs. The main procedure using tissue engineering for soft tissues involves the removal of the cell component from auto- or allo-organs to obtain only the extracellular matrix, so-called refined extracellular matrix (ECM) and reconstitutes the solid structure from the extracted collagen. This ECM or reconstituted structure is then employed as scaffolding, which after implantation into the patients is used for the regeneration or re-differentiation of tissue. Organs made of self-cells thus regenerate. Organs that regenerate in this manner not only possess highly differentiated tissue structures, but also show functional recovery, because all the cells are derived from the

patients themselves. Whether or not our new method is practicable will depend mainly on the intrinsic regeneration capacity of each tissue. Up to now, in higher mammals including man, it has been believed that highly differentiated organs lose their ability to regenerate. We consider that mammals do not, in fact, lose this potential, and that the potential is hidden by excessively rapid wound healing around the failing tissues. In this sense, if we can provide good conditions using refined ECM, we can induce this hidden potential even in higher mammals. We have already carried out successful trials at regenerating peripheral nerves, the esophagus, the trachea, and blood vessels with this method. A similar method is also applicable to other soft tissue organs such as the liver, heart, and lung, as well as the spinal cord. These results will be welcomed by patients who are dependent on palliative life-support systems, or transplantation candidates who are waiting for suitable donors. An additional benefit is that patients will be freed from the side effects of immunosuppressive drugs. The judgment of the brain death can then be discussed separately from the issue of transplantation, and will become a personal problem. Further more, this new approach help to reduce ever-expanding medical costs, which are in danger of destroying our health insurance system in the near future.

No study based on these concepts has ever been done either in Japan or abroad. In this sense, our pioneering work is expected to be a major area of medical science for the coming generation.

Strategy of our study

The target organs currently being considered for this development project are the heart, heart valves, esophagus, trachea, peripheral nerves, spinal cord, cornea, tendons, and ligaments. We plan to employ the two major methods as described below.

ECM Method

To obtain the purified extracellular matrix, cell components are completely removed from homo or allo-organs. The solid structure is reconstituted from the ECM and extracted collagen. Growth factors are then applied to facilitate cell proliferation. Then this ECM-collagen-growth factor composite is implanted into the living body as a temporary scaffolding for new organ regeneration. Besides this, bioabsorbable materials will also be applied instead of purified ECM as a bulk structure for organ regeneration. Both extracted collagen and growth factors are should facilitate cell proliferation and cell redifferentiation, leading to regeneration of organs completely composed of cells derived from patients.

Cell+ECM Method

Cells (or living tissues) of patients are complexed (mixed) with purified ECM or bioabsorbable material. Using this complex, reconstruction of the failing tissues or organs will be attempted.

【業績目録】

◎ 誌上発表 ◎

1) 原著論文

動脈の選択的分解処理と血管壁細胞外マトリクスに関する基礎的研究. 上田寛樹, 勝矢聡子, 山本恭通, 松本和也, 関根 隆, 劉 愉, 清谷哲也, 中村達雄, 升田利史郎, 清水慶彦. 人工臓器 27(2):528-533, 1998.

- 熱架橋繊維化コラーゲンの綿状止血材への応用. 山本恭通, 松本和也, 上田寛樹, 劉 愉, 関根 隆, 李 永浩, 清谷哲也, 中村達雄, 清水慶彦. 人工臓器 27(1):262-268 1998.
- PGA-コラーゲン末梢神経再生チャンネルの開発ー機能的評価ー. 鈴木京子, 清谷哲也, 北原貴代志アメリコ, 鈴木義久, 西村善彦, 山本恭通, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦, 遠藤克昭, 人工臓器, 27(2):490-494,1998.
- Mesothelial Cell Regeneration in Purified Human Amnion Membrane Grafts Implanted in Dog Pericardium. Y. H. Lee, Y. Yamamoto, M. Teramachi, T. Kiyotani, T. Tsuda, Y. Tabata, T. Nakamura, and Y. Shimizu. Tissue Engineering 4(2):131-141, 1998.
- The Experimental Replacement of a Cervical Esophageal Segment with an Artificial Prosthesis with the Use of Collagen Matrix and a Silicone Stent. Y. Takimoto, T. Nakamura, Y. Yamamoto, T. Kiyotani, M. Teramachi, and Y. Shimizu. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 116(1): 98-106, 1998.
- Evaluation of a novel alginate geldressing: Cytotoxicity to fibroblasts in vitro and foreign body reaction in pig skin in vivo. Y. Suzuki, Y. Nishimura, M. Tanihara, K. Suzuki, T. Nakamura, Y. Shimizu, Y. Yamawaki, Y. Kakimaru. Journal of Biomedical Materials Research. 39:317-322, 1998.
- A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection. Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Shimizu, Y. Kakimaru. Journal of Biomedical Materials Research. 42:112-116, 1998.
- Evaluation of collagen nerve guide in facial nerve regeneration. A.K. Kitahara, Y. Suzuki, Y. Nishimura, K. Suzuki, T. Kiyotani, Y. Takimoto, T. Nakamura, Y. Shimizu, K. Endo, Journal of Artificial Organs. 1:22-27, 1998.
- Development of alginate gel dressing. Y. Suzuki, Y. Nishimura, M. Tanihara, A.K. Kitahara, K. Suzuki, Y. Yamawaki, T. Nakamura, Y. Shimizu, Y. Kakimaru. Journal of Artificial Organs. 1:28-32, 1998.
- Antibiotic delivery system stimulated by microbial infection. Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, Y. Shimizu, In: Haris, P. I., Chapman, D., editor. New Biomedical Materials, Basic and Applied. Amsterdam: IOS Press, pp130-134, 1998
- Effect of steroid pretreatment on contrast media-induced potassium release. K. Hayakawa, T. Nakamura, Y. Shimizu. Academic Radiology. 5(1):99-101, 1998.
- Biodegradation and tumorigenicity of implanted plates made from a copolymer of ϵ - caprolactone and L-lactide in rat. T. Nakamura, Y. Shimizu, Y. Takimoto, T. Tsuda, Yong-Ho Li, T. Kiyotani, M. Teramachi, Suong-Hyu Hyon, Y. Ikada, K. Nishiya. Journal of Biomedical Material Resarch. 42:475-484, 1998.

2) 著書及び総説

- 人工気管. 中村達雄, 清水慶彦, 21世紀への人工臓器. 岡田昌義, 安田慶秀編, 先端技術研究所. 東京. P130-137, 1998.

◎ 学会等の講演 ◎

- Blood-Vessel Wall and its Constructive Elements: Selective Degradation of Carotid Arteries by Enzyme and Acid. H. Ueda, S. Katsuya, Y. Yamamoto, K. Matsumoto, T. Sekine, Y. Liu, T. Kiyotani, T. Nakamura, T. Masuda, Y. Shimizu. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials (1998. 2. 12-13. Aachen, Germany)
- A new type of biological glue made from porcine collagen and polyglutamic acid. T. Sekine, H. Ueda, Y. Takimoto, K. Matsumoto, Y. Yamamoto, Y. Liu, T. Kiyotani, Y. Takimoto, T. Nakamura, Y. Shimizu. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials (1998. 2. 12-13. Aachen, Germany)
- Development of artificial periodontium using detergent method. M. Inoue, T. Iizuka, Y. Yamamoto, H. Ueda, K. Matsumoto, T. Sekine, Y. Liu, K. Suzuki, Y. Takimoto, T. Kiyotani, T. Nakamura, and Y. Shimizu. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials (1998. 2. 12-13. Aachen, Germany)
- Nerve regeneration across 25-mm gap using a biodegradable tube made of polyglycolic acid and collagen. T. Kiyotani, K. Suzuki, A. Kitahara, Y. Yamamoto, K. Matsumoto, T. Sekine, T. Nakamura, Y. Shimizu, K. Endo. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials (1998. 2. 12-13. Aachen, Germany)
- Development of a new type of artificial esophagus: Thoracic Esophagus Replacement with a Collagen-Silicone Composite tube. Y. Yamamoto, Y. Takimoto, T. Nakamura, K. Matsumoto, Y. Shimizu. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials (1998. 2. 12-13. Aachen, Germany)
- Accuflexによる良性気道狭窄の処置. 水野 浩, 奥田雅人, 糸井真一, 岡田圭司. 第38回日本呼吸器学会総会 (1998. 3. 30. 熊本)
- Aspergillus fumigatusより産生されるelastolytic proteinase (alkaline protease) のヒト気管支粘膜上皮へ及ぼす影響. 河南里江子, 村山尚子, 渡辺勇夫, 池上裕美子, 網谷良一, 中村達雄, 清水慶彦, 長谷川洋一, 二改俊章, 小川賢二. 第72回日本感染症学会総会 (1998. 4. 23. 大阪)
- Aspergillus fumigatusのalkaline protease産生株および非産生株のヒト気管支粘膜上皮への付着・侵入に関する検討. 河南里江子, 村山尚子, 渡辺勇夫, 池上裕美子, 網谷良一, 中村達雄, 清水慶彦. 第72回日本感染症学会総会 (1998. 4. 23. 大阪)
- A novel surgical material made from collagen with tough mechanical strength-collagen sandwich membrane -. K. Matsumoto, H. Ueda, T. Sekine, Y. Yamamoto, A. K. Kitahara, T. Kiyotani, Y. Takimoto, T. Nakamura, Y. Shimizu. ASAIO 44th annual conference (1998. 4. 23-25. New York, U.S.A.)
- Experimental Replacement of a 5-cm Length of The Thoracic Esophagus With A Collagen-Silicone Composite Tube and Its Long Term Follow-up. Y. Yamamoto, Y. Takimoto, T. Nakamura, K. Matsumoto, Y. Shimizu. 44th Annual Conference, American Society for Artificial Internal Organs (1998. 4. 23-25. New York, U.S.A.)
- New type of artificial trachea: Replacement of tracheobronchial bifurcation by Y-shaped artificial trachea. T. Sekine, H. Ueda, Y. Takimoto, K. Matsumoto, Y. Yamamoto, Y. Liu, T. Kiyotani, T. Nakamura, Y. Shimizu. 44th Annual Conference, American Society for Artificial Internal Organs (1998. 4. 23-25. New York, U.S.A.)
- Y型人工気管による気管分岐部置換の試み. 関根 隆, 中村達雄, 上田寛樹, 松本和也, 山本恭通, 劉 愉, 清谷

- 哲也, 清水慶彦. 第21回日本気管支学会総会 (1998. 5. 28. 広島)
- グリコール酸を用いた動脈の選択的分解処理. 上田寛樹, 勝矢聡子, 山本恭通, 松本和也, 関根 隆, 劉 愉, 中村達雄, 升田利史郎, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- 酸化セルロース線維を混和したスポンジ状コラーゲンの止血材への応用. 山本恭通, 松本和也, 中村達雄, 清水慶彦, 上田寛樹, 劉 愉, 滝本行延, 関根 隆, 清谷哲也. 第36回日本人工臓器学会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- ウサギ盲腸-腹壁癒着モデルにおけるゼラチン加工PGA-ヒトコラーゲン膜の長期癒着防止効果. 李 永浩, 山本恭通, 松本和也, 関根 隆, 清谷哲也, 津田 透, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- コラーゲンをういた外科用接着剤の研究. 関根 隆, 上田寛樹, 松本和也, 山本恭通, 劉 愉, 清谷哲也, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- 歯根膜再生型人工歯根の作成. 井上祐利, 飯塚忠彦, 山本恭通, 上田寛樹, 松本和也, 関根 隆, 滝本行延, 清谷哲也, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- PGA-コラーゲン複合チューブにおける末梢神経早期再生過程の観察. 鈴木京子, 鈴木義久, 西村善彦, 大西克則, 遠藤克昭, 松本和也, 関根 隆, 山本恭通, 清谷哲也, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- 抽出コラーゲンのみから縫合可能な手術用材料を作成する成型加工法について. 松本和也, 関根 隆, 上田寛樹, 山本恭通, 滝本行延, 清谷哲也, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会大会 (1998. 10. 22-23. つくば)
- 異種生体材料を用いた人工血管の開発. 田村暢成, 寺井 弘, 米田正始, 中村達雄, 清水慶彦. 第36回日本人工臓器学会 (1998. 10. 23. つくば)
- Aspergillus fumigatus* 分生子のヒト気管支粘膜上皮への付着・侵入; 加熱処理した分生子との比較検討. 河南里江子, 村山尚子, 渡辺勇夫, 網谷良一. 第42回日本医真菌学会総会 (1998. 10. 25. 東京)
- Induction of apoptosis of vascular endothelial cells by pericardial of patients undergoing coronary bypass surgery. A. Iwakura, M.Fujita, T.Sawamura, K.Hasegawa, Y.Kihara, R.Nohara, A.Yamazato, M.Komeda. 71st. American Heart Association (AHA), (1998. 11. 9. Dallas)
- 癌遺伝子N-ras変異解析からのヒト異物肉腫発生機序の検討. 上田寛樹, 滝本行延, 清谷哲也, 山本恭通, 松本和也, 劉 愉, 関根 隆, 中村達雄, 清水慶彦. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 17. 幕張)
- Collagen Sponge-Silicone Double layer tube による胸腔内食道置換実験における大網被覆の効果の検討. 山本恭通, 松本和也, 滝本行延, 中村達雄, 清水慶彦, 上田寛樹, 劉 愉, 関根 隆, 清谷哲也. 第20回バイオマテリアル学会 (1998. 11. 17. 幕張)
- 脳硬膜の補填材料として作成したゼラチン表面加工を施したコラーゲン-PGA複合膜について. 松本和也, 関根隆, 上田寛樹, 山本恭通, 鈴木京子, 井上祐利, 劉 愉, 滝本行延, 清谷哲也, 中村達雄, 清水慶彦. 第20回日本バイオマテリアル学会大会 (1998. 11. 16. 幕張)

附属再生実験動物施設 Laboratory of Animal Experiments for Regeneration

【研究概要】

再生実験動物施設では、再生医科学研究所で行われている動物実験に使われている各種実験動物の飼育・管理業務と共に、施設独自の研究活動を行っている。

本施設では、以下の2つの研究課題に沿った研究が進行している：(1) ヒト・レトロウイルスに感染したヒトT細胞の異常増殖の研究、(2) 女性の生殖器関連組織・細胞の増殖・分化調節機構の研究。

(1) では、免疫系の制御において中枢的な役割を果たしているT細胞が悪性化増殖した白血病である成人T細胞白血病(ATL)の成立過程を明らかにすることを目的としている。ATLの起因ウイルスと考えられているヒト・レトロウイルス(HTLV-1)に感染したヒトT細胞は数十年経過して白血病を生じてくる。このT細胞の悪性化機構を細胞培養系のモデル実験系を作成し解析してきた。ATL患者の末梢血からHTLV-1に感染したT細胞をインターロイキン・2(IL-2)を用いて培養系で増殖させるとIL-2に依存して増殖するT細胞株が多くのATL症例で樹立されてくる。このようにして我々は50株以上のIL-2依存性のT細胞株を樹立してきたが、その殆どが白血病細胞に由来するものではなく、正常のT細胞に由来するものであった。これらの細胞株細胞は長期間培養中に増殖にIL-2を必要としなくなり、さらに増殖性に進展が生じ、ヌードマウス、SCIDマウスに移植すると腫瘍を作るようになった。すなわちHTLV-1に感染した正常T細胞は培養系で増殖性の進展が生じ癌化することが試験管内で証明された。このような細胞株を用いて、T細胞の悪性化増殖能獲得に至る機構を、特にT細胞の増殖に関連する種々のサイトカイン分子とそれらの受容体の遺伝子の動態から明らかにすべく研究を続けている。T細胞の異常増殖の機構研究から正常T細胞の増殖制御機構が次々に明らかになってきており、生体にとって極めて重要な機能を持つT細胞の増殖制御を人為的に行いうる可能性も将来考えられるであろう。さらに、本研究で我々が樹立してきた多数のT細胞株は種々のサイトカインを産生しており、これらの細胞株を使ってサイトカインおよびそれらの特異的な受容体遺伝子が幾つかクローニングされ、T細胞の増殖シグナルの研究をはじめとして、数多くの貢献をしてきている。

(2) の研究課題では、この8年来、本学の産婦人科教室の藤原浩講師のグループと共同研究を行っており、ウイルス研究所の上田正道先生にも参加して戴き、多くの成果を上げてきた。この研究課題で目指すところは、個体の再生そのものの根幹となる、卵巣、子宮、胎盤など生殖に直接関わっている女性生殖器関連の組織・細胞の増殖・分化機能制御機構を明らかにすることである。具体的な研究方法としては、卵巣の構成細胞である顆粒膜細胞、莖膜細胞、黄体細胞、子宮の構成細胞である子宮内膜間質細胞、上皮細胞、腺細胞、さらに、絨毛トロホブラストに特異的に発現している抗原分子を同定するため、これらの細胞をマウスに免疫し、上記の組織の凍結切片を検体として、各々の細胞に発現する抗原を認識する単クローン抗体を作成した。その結果、多数の単クローン抗体が得られた。これらのうち幾つかの抗体については、特異的な抗原分子を分離・精製し抗原のアミノ酸の一次構造を解析し、抗原分子の同定をした。これらの研究から、卵巣細胞にはインテグリン $\alpha 6$ 、HLA-DR、アポプロテインB分子の発現が同定され、これらの分子あるいは分子群が卵巣細胞の分化機能の調節をしていることを明らかにした。子宮内膜間質細胞抗原を認識する抗体として得られた抗体の一つはアミノペプチダーゼN(CD-13)を認識することが明らかになり、さらにニュートラルエンドペプチダーゼ(CD-10)、

ペプチダーゼIV (CD-26) などが子宮細胞のみならず、卵巣細胞に発現し種々のペプチダーゼがこれらの細胞の機能調節に強く関与していることも明らかにした。現在さらに多くの抗体を作成し上記の課題を追究している。

(文責 前田)

(Research activity)

In our laboratory two research projects have been carried out. The first project is to elucidate the pathogenesis of adult T cell leukemia (ATL), in which HTLV-1-infected normal T cells transform to malignant T cells (leukemia cells) in more than 40 years after the HTLV-1 infection to normal T cells. In this study we established more than 50 HTLV-1-infected T cell lines from ATL patients by using IL-2 as a growth factor. Some of them began growing without exogenous IL-2, and further acquired tumorigenicity in immune deficient nude mice and SCID mice. We have been working to elucidate the molecular events underlining malignant transformation of HTLV-1-infected T cells.

In the second project we have been working in collaboration with Dr. Hiroshi Fujiwara of the Department of Gynecology and Obstetrics of Kyoto university to produce monoclonal antibodies to find out important molecules involved in the growth- and differentiation regulation of female reproductive organs and tissues. So far we have found that several important molecules such as integrins, MHC class II molecule and several kinds of peptidases regulate the important female reproductive tissue functions. Further study is in progress.

【業績目録】

● 誌上発表 ●

1) 原著論文

PyK2 is a downstream mediator of the IL-2 receptor-coupled JAK signaling pathway. T. Miyazaki, A. Takaoka, L. Nogueira, I. Dikic, H. Fujii, S. Tsujino, Y. Mitani, M. Maeda, J. Schlessinger, and T. Taniguchi. *Gene. Dev.* 12:770-775, 1998.

The up-regulation of p27^{kip1} by rapamycin results in G1 arrest in exponentially growing T cell lines. S. Kawamata, H. Sakaida, T. Hori, M. Maeda, and T. Uchiyama. *Blood* 91: 561-569, 1998.

Peripheral blood mononuclear cells stimulate progesterone production by luteal cells derived from pregnant and non-pregnant women: possible involvement of interleukin-4 and 10 in corpus luteum function and differentiation. K. Hashii, H. Fujiwara, S. Yoshioka, N. Kataoka N, S. Yamada, T. Hirano, T. Mori, S. Fujii, and M. Maeda. *Hum. Reprod.*, 10:2738-2744, 1998.

A monoclonal antibody, HCL-2, raised against human luteal cells, reacts with apolipoprotein-B and detects the uptake of LDL by human luteinizing granulosa cells. S. Yamada, H. Fujiwara, M. Ueda, T. Honda, T. Nakayama, T. Higuchi, T. Mori, and M. Maeda. *Hum. Reprod.* 13:936-943, 1998.

Stage-specific uptake of apolipoprotein-B in ovarian follicles and corpora lutea of the menstrual cycle and early pregnancy. S. Yamada, H. Fujiwara, N. Kataoka, T. Honda, T. Nakayama, T. Higuchi, T. Mori, and

- M. Maeda. Hum. Reprod. 13:944-952, 1998.
- Physiological roles of integrin $\alpha 6 \beta 1$ in ovarian functions. H. Fujiwara, T. Honda, M. Ueda, S. Yamada, K. Nakamura, H. Suginami, T. Mori, and M. Maeda. Horm. Res. 50(suppl 2):25-29, 1998.
- Membrane-bound carboxypeptidase-M is expressed on human ovarian follicles and corpora lutea of menstrual cycle and early pregnancy. S. Yoshioka, H. Fujiwara, S. Yamada, T. Nakayama, T. Higuchi, T. Inoue, T. Mori, and M. Maeda. Mol. Hum. Reprod. 4:709-717, 1998.
- Bestatin, an aminopeptidase inhibitor, promoted ovulation suppressed by stress in mice. K. Nakamura, H. Fujiwara, T. Higuchi, T. Honda, S. Yamada, T. Nakayama, J. Fujita, M. Maeda, T. Tachibana, H. Suginami, and T. Mori. Endocrine J. 45:547-553, 1998.
- Endothelin converting enzyme-1 is expressed on human ovarian follicles and corpora lutea of menstrual cycle and early pregnancy. S. Yoshioka, H. Fujiwara, S. Yamada, K. Tatsumi, T. Nakayama, T. Higuchi, T. Inoue, M. Maeda, and S. Fujii. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83:3943-3950, 1999.

2) 著書および総説

- 卵胞の発育と閉鎖：アミノペプチダーゼ。新女性医学体系 12：排卵と月経。藤原浩，吉岡信也，前田道之。
p256-262, 1998年，中山書店。

● 学会等の講演 ●

- 腸管粘膜浸潤型ATL細胞に発現する接着分子の同定と機構解析。堀利行，陳恵君，前田道之，内山卓。第57回日本癌学会総会（1998. 9. 30. 横浜）
- 黄体形成期のヒト顆粒膜細胞におけるインテグリン $\alpha 5$ の発現に関する検討。本田徹郎，藤原浩，山田成利，藤田一之，樋口壽宏，中山貴弘，前田道之。第50回日本産科婦人科学会学術講演会（1998. 4. 18. 仙台）
- 黄体形成期のヒト顆粒膜細胞におけるintegrin $\alpha 2$ とIV型コラーゲンの発現に関する検討。山田成利，藤原浩，樋口壽宏，中山貴弘，藤井信吾，前田道之。第43回日本不妊学会学術講演会（1998. 11. 12. 鹿児島）
- マウスにおけるTリンパ球の着床に及ぼす影響。藤田一之，藤原浩，中山貴弘，樋口壽宏，藤井信吾，前田道之。第43回日本不妊学会学術講演会（1998. 11. 12. 鹿児島）

4. 学術集会

4-1 研究発表会

第12回京都大学生体医療工学研究センター内研究発表会 (1998.3.18)

発表者	所属	演題
1. 別所和久	再建	デンタルインプラントへのBMP応用の有用性
2. 関根隆	生理	コラーゲン接着剤の有用性の研究
3. 藤村和磨	再建	HumanBMP-2とXenopusBMP-4/7Heterodimerの骨誘導能の検討
4. 江坂拓南	運動	骨粗鬆症海綿骨の力学的特性に関する研究
5. 大脇久敬	設計	ポリアクリル酸グラフト・アルガトロバン被覆パルーンの開発
6. 木本てるみ	生理	Organ Culture法を用いたMycobacterium aviumとヒト気管支上皮の相互作用に関する検討
7. Hye-WonKang	設計	Porous Gelatin Scaffolds for Tissue Engineering
8. 岩崎祐喜	運動	骨粗鬆症海綿骨の骨梁構造変化に関する研究
9. 中北徳	医シス	UHMWPEの疲労に関する研究
10. 松田晶二郎	設計	ゼラチンを用いた癒着防止膜の開発
11. 瀬戸山博	代謝	抗補体性体外循環モデル:異種移植への応用
12. 清谷哲也	生理	長間隙における末梢神経再生
13. 木村周平	力学	SEM画像の立体視化に関する研究
14. 藤田聡	設計	バイオ人工肝モジュールの冷却保存
15. 林博之	代謝	B細胞株を用いた再生膵島に関する検討
16. 朱伯儒	設計	Surface Modification of PC and PMP Film for Cell Culture
17. 上田寛樹	生理	癌遺伝子 N-ras 変異解析からのヒト異物発癌の検討
18. 箕浦哲嗣	力学	粘弾性を考慮した骨格筋収縮挙動シミュレーション
19. 大久保康則	再建	各組織における rhBMP-2 の骨誘導能
20. 川上義行	代謝	膵B細胞株を封入した人工膵に関する検討
21. 藤村健治	設計	屈筋腱の癒着防止に及ぼす高分子材料の効果
22. 劉愉潔	生理	凍結保存したイヌ気管グラフトの生着できる至適な保存期間に関する研究
23. 霞仲	機構	医用体内デバイスに関する研究
24. 奥村秀樹	運動	顎変形症手術における治療計画支援のためのコンピュータシステムに関する研究
25. 閻幡里絵	設計	静磁気の骨再生に及ぼす影響
26. 閻啓昌	医シス	ラット大腿動脈結紮による局所的な骨粗鬆症の作成
27. 山崎透	代謝	Fibermatrixを用いた肝前面への膵ラ島移植
28. 田村暢成	生理	生体材料を用いた人工血管
29. 孕石佳久	運動	人工椎間板置換による犬脊椎機能単位の経時的変化
30. 川崎秀夫	設計	細胞増殖因子を用いた脂肪組織の再生に関する研究
31. 木下直子	代謝	膵島凍結保存法の検討
32. 津田透	生理	ヒト由来コラーゲン膜を用いた胸膜再建
33. 松井康博	設計	配位結合を利用したハイドロゲルからの細胞増殖因子の徐放
34. 吉田宏昭	力学	皮膚縫合に関する3次元力学解析
35. 坪井陽一	再建	放射線照射されたヒトの顎骨に植立されたデンタルインプラント周囲の組織形態学的観察
36. 平田伊佐雄	設計	水溶性高分子分子鎖の表面への固定化とその機能
37. 鈴木京子	生理	PGA-コラーゲンチューブによる末梢神経の再生
38. 許宝友	代謝	in vitroにおける分離ラ島機能-PSSaの影響について
39. 森川将名	運動	PVA-H引張試験での生体内劣化評価
40. 洪流	設計	TGF- β 1含浸 gelatinhydrogel による頭蓋骨再生
41. 韓秀弦	代謝	外乱時の血糖制御をめざして
42. 伊藤栄二	設計	人工硬膜の肺切除シーラントとしての応用
43. 水野慎一	工学	ジメチルトリメチレンカーボネート-L-ラクチド共重合体の物性と加水分解性
44. 河南里江子&渡辺勇夫	生理	Aspergillus fumigatus のヒト気管支粘膜上皮への付着・侵入に関する検討
45. Xiumei Mo	設計	The Study of Tissue Adhesives from Gelatin
46. 迫田秀行	機構	関節荷重による膝半月板変位測定
47. 北倉隆寛	医シス	UHMWPEの疲労クラックに及ぼす摺動軌跡の影響
47. 山本雅哉	設計	ゼラチンヒドロゲルに対する種々の細胞増殖因子の収脱着挙動の比較
49. 井上祐利	生理	自己組織再生型人工歯根の開発
50. 名畑龍史	代謝	自動制御による低血圧麻酔時の出血に関するセーフティー機構
51. 牛尾一康	運動	犬大腿骨頭の表面置換術 (第2報)
52. 松本和也	生理	コラーゲンサイドイッチ膜 (コラーゲン超微細不織布多層膜) について
53. 永野篤弘	設計	ゼラチンヒドロゲルからのbFGFの徐放とその生物活性
54. 李永浩	生理	ゼラチン加工PGA-ヒトコラーゲン膜の癒着防止効果について
55. 崔万興	代謝	成熟ブタ膵ラ島分離法:二段階酵素消化法の確立

発表者	所属	演題
56. 小 泉 宗 久	医シス	抜去人工関節ポリエチレンコンポーネント内のクラック観察
57. 浦 川 隆 史	運動	大腿骨頭部内側骨折の骨折形態に関する FEM 解析
58. 戸 田 泰 信	設計	微小気泡を用いた超音波照射による遺伝子導入—微小気泡の体内動態について—
59. 松 村 毅 毅	設計	微小気泡を用いた超音波照射による遺伝子導入—肝における遺伝子発現—
60. 山 本 恭 通	生理	コラーゲン—シリコン複合体人工食道によるイヌ胸腔内食道の置換について
61. 林 力 一	運動	生体関節軟骨の潤滑特性
62. 村 上 能 庸	設計	種々の水溶性高分子と補体との相互作用
63. 顧 元 駿	代謝	人工臓の材質による血管新生に関する検討
64. 大 西 克 則	生理	人工管と移植神経での神経再生過程の比較検討
65. 小 野 貞 治	力学	ポリビニルアルコール/ポリウレタンブレンドフィルムの抗血栓性
66. 朴 泳 建	設計	マイクロカプセルラ島中の酸素濃度分布
67. 森 浩 二	機構	動的荷重に対する膝関節の応答特性に関する研究
68. 杉之下与志樹	設計	Pullulan を用いた interferon の肝への targeting
69. 山 本 輝 哉	代謝	状態予測制御を用いた血糖制御
70. 太 田 信	力学	配向結晶化 UHMWPE の構造と動的物性
71. Oleg N. Tretinnikov	設計	Physics and Chemistry of Polyethylenes Surface Modification by High Energy Radiations
72. 岡 本 賢 二	力学	ゼラチンの分子配向による高強度化
73. 小 林 正 典	運動	PVA-H の各種特性とその整形外科的臨床応用
74. Tracy Richey	設計	Local Drug delivery for Cardiovascular Implants
75. 滝 本 行 延	生理	人工食道について
76. 高 嶋 一 登	機構	セラミック/セラミック人工股関節の基礎研究
77. 河 合 勝 也	設計	人工真皮(ペルナック)に対する bFGF の投与効果について
78. 棧 敷 俊 信	設計	ビーグル犬を用いたバイオ人工肝臓の安全性試験

4-2 セミナー

日時	講師 所属	演題	セミナー名	主催分野
1998. 2.23	成内 秀雄 東京大学医科学研究所	T細胞機能の多様性	特別セミナー	再生免疫学
1998. 2.24	木全 弘治 愛知医科大学分子医科学研究所	ソフトとハードマトリックス- ブリテオリグロカンの役割	第72回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 2.25	西村 孝司 東海大学医学部	Th1/Th2バランスの制御と 移植免疫への応用	免疫学セミナー	再生免疫学
1998. 2.25	永淵 昭良 京都大学大学院医学研究科	組織構築における細胞間接着 機構の役割	第73回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 2.25	笹井芳樹 京都大学大学院医学研究科	神経誘導の分子生物学とその 応用への展望	第74回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 2.26	坂口志文 東京都老人総合研究所	胸腺/T細胞制御異常としての 自己免疫病	免疫学セミナー	再生免疫学
1998. 3.24	目加田 英輔 久留米大学分子生命科学研究所	膜結合型細胞増殖因子 HB-EGFとその複合体	第75回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 6.23	上杉 志成 Dept. of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, U.S.A.)	Structural and Functional Characterization of Transcriptional Activation Domains	第76回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 6.29	W. van Ewijk Erasmus University Rotterdam, The Netherlands	Differentiation of thymic microenvironments is regulated by developing T cells	免疫学セミナー	再生免疫学
1998. 7. 6	丹羽 太貴 京都大学放射線生物研究センター	遺伝的不安定性を介した突然 変異誘発機構とその意義	特別セミナー	再生免疫学
1998. 7. 6	光山 正雄 京都大学医学部	細胞内寄生菌の病原因子と宿 主応答	特別セミナー	再生免疫学
1998. 7.13	S. Philipsen Erasmus University Rotterdam,	Linking tissue-specific factors to the cell cycle apparatus: GATA-1	免疫学セミナー	再生免疫学

日時	講師 所属	演題	セミナー名	主催分野
	The Netherlands	regulates Rb phosphorylation and erythroid differentiation		
1998. 7.28	Linda M.Hendershot St Jude Children's Research Hospital,U.S.A.	Control of protein folding in the endoplasmic reticulum: role of molecular chaperones	第77回 細胞生物学セミナー	細胞機能調節学
1998. 7.30	R.L. Spilker Rensselaer Polytechnic Institute	Biomechanics of Cartilage		組織再生応用
1998. 8.10	Schneider,E.	Research Projects in AO Research Center,	バイオメカニクス・セミナー	シミュレーション医工学
1998. 9.18	鏑田 武志 東京医科歯科大学難治疾患研究所	Bリンパ球分化における共受容体の機能	免疫学セミナー	再生免疫学
1998.10.13	1) André Patrick Arrigo Equipe du Stress Cellulaire, Centre de Génétique Moléculaire et Cellulaire 2) Arthur Horwich Yale University School of Medicine/HHMI	Small stress proteins: novel regulators of programmed cell death Chaperonin-mediated protein folding	フロンティア・ウイルス研究所 合同セミナー	細胞機能調節学
1998.10.20	Burr,D.B.	Biomechanical Theories of Bone Modeling and Remodeling	バイオメカニクス・セミナー	シミュレーション医工学
1998.10.20	Schiessl, H.	Influence of muscle force on bone strength	バイオメカニクス・セミナー	シミュレーション医工学
1998.10.20	Sugiura, T., Tsutsumi, S.	Direct Strain Measurement in Bone Fracture Healing	バイオメカニクス・セミナー	シミュレーション医工学
1998.10.27	Morozof, N. K.	Research Projects in St. Petersburg State University	バイオメカニクス・セミナー	シミュレーション医工学
1998.11.16	石川 博通 慶応義塾大学医学部	腸管上皮間T細胞の機能と発達分化	特別セミナー	再生免疫学
1998.11.26	早瀬 尚文 久留米大学医学部	消化管悪性リンパ腫の診断と治療	特別セミナー	再生増殖制御
1998.11.27	山田省 章吾 東北大学医学部	食道癌の放射線・化学療法	特別セミナー	再生増殖制御
1998.11.27	岩倉 洋一郎 東京大学医科学研究所	発生工学手法によるヒト疾患モデルの作製	特別セミナー	再生実験動物施設

4-3 学術講演会, シンポジウム, 研究会

生体医療工学研究センター学術講演会 (1998.2.4. 京大会館)

開会の挨拶 センター長 岡 正典

講演

1. 細胞増殖因子を用いた骨再生

筏 義人, 本雅哉, 永野篤弘 (生体材料設計学領域); 田畑泰彦 (再建外科材料学領域); 洪 流, 山田圭介, 宮本 享, 橋本信夫 (医学研究科・脳病態生理学講座・脳神経外科学)

2. 歯科医療における歯科材料

谷 嘉明 (再建外科材料学領域); 都賀谷紀宏 (生体機構学領域)

3. 研究/技術をベースとした医療分野における事業開発

藤谷亜紀子 (生体材料物性学領域)

4. 生体力学とVRシステムにおけるシミュレーション医工学の技術

堤 定美, 玄 丞然, 南部敏之, 箕浦哲嗣, 吉田宏昭, 太田 信 (生体力学領域); 岡 正典, 奥村秀樹 (運動器系人工臓器学領域); 吉川恒夫, 横小路泰義 (工学研究科機械工学専攻)

5. 高耐久性人工関節のためのトライボロジー研究 池内 健, 大橋美奈子, 藤田茂樹, 高嶋一登, 日下 純 (生体機構学領域); 岡 正典 (運動器系人工臓器学領域); 富田直秀 (医用システム工学領域)
6. Kinematic Analysis of a Mastication Robot Employing the 6-Degree-of-Freedom Parallel Mechanism Gon Khang (基礎生体工学領域); 堤 定美, 南部敏之 (生体力学領域)
7. 荷重を受ける生体材料の設計と臨床応用 富田直秀, 北倉隆寛, 中北和徳, 内田淳一, 西 英輔, 服部耕治, 戸堂慎一, 小泉宗久, 山岡茂雄, 平岡修治, 日吉信之, 門野邦彦, 亀井 滋 (医用システム工学領域); 池内 健, 大橋美奈子 (生体機構学領域); 筏 義人, 岩田博夫, 閻 啓昌, 大幡理恵 (生体材料設計学領域)
8. 自己組織再生誘導型バイオ人工臓器における場の理論 清水慶彦, 中村達雄, 清谷哲也, 滝本行延, 山本恭通, 松本和也, 関根 隆, 李 永浩, 津田 透, 上田寛樹, 松田和久, 中野賢人 (生理系人工臓器学領域); 井上祐利, 飯塚忠彦 (医学研究科・感覚運動系病態学講座・口腔機能病態学); 鈴木京子, 北原貴代志・アメリカ, 鈴木義久, 西村善彦 (医学研究科・感覚運動系病態学講座・形成外科学); 遠藤克昭, 大西克則 (医学研究科・高次脳科学講座); 田村暢成, 寺井 弘 (医学研究科・器官外科学講座・心臓血管外科学)
9. 人工軟骨材料の骨への接着・固定について 岡 正典, 戸口田淳也 (運動器系人工臓器学領域); 中村孝志, 牛尾一康 (医学研究科・筋骨格系病態学講座・整形外科学); 玄 丞然 (生体力学領域)
10. 特別講演 細胞の運命決定機構 - 隣が気になる話 本庶 祐 (医学研究科長・分子生体統御学)

閉会の辞

胸部疾患研究所所長 泉 孝英

第18回バイオトライボロジシンポジウム (1998.3.7. 主催: 生体機械工学, 京都)

1. 関節軟骨の保水力維持におけるコンドロイチン硫酸の役割 磯野朋弘, 阿部 孝 (千葉工大), 他
2. 十字ステム人工股関節周囲骨組織の応力解析 品田尚孝 (北里大整形), 他
3. インプラント金属材料の摩耗産物と細胞毒性 森田真史, 山田友久 (北里大医), 他
4. UHMWPEの内部クラックに及ぼす摺動軌跡の影響 北倉隆寛 (同大工), 他
5. セラミック/セラミック人工関節のトライボロジ 池内 健
6. 固い材料同士を組み合わせた人工股関節に発生する引っ張り力 馬淵清資 (北里大医衛)
7. Metal-on-Metal人工関節モデルの摩耗特性に与える接触面圧と蛋白成分の影響 中西義孝, 村上輝夫, 日垣秀彦 (九大工)
8. セラミックス/セラミックス人工関節材料間の摩擦摩耗挙動 村上輝夫, 土井俊一郎 (九大工)
9. ポリエチレン製人工膝関節の潤滑状態の解析 藤田茂樹, 大橋美奈子, 池内 健 (京大生医工研)
10. UHMWPE摩耗粉が潤滑の及ぼす影響 大橋美奈子, 池内 健 (京大生医工研)

分子シャペロン国際会議 (1998.3.9~12)

International Conference on Dynamics and Regulation of the Stress Response

オーガナイザー: 永田 和宏 (京大胸部研(現再生研)・CREST,JST)

由良 隆 (HSP研究所)

Chairpersons: M.E. Gottesman and M. Yoshida

(1) Structural basis of chaperone function

1. Structure and function in GroEL-mediated protein folding W.A. Fenton (Yale Univ. School of medicine, New Haven)
2. What structural features does chaperonin recognize? M. Yoshida (Tokyo Inst. of Technology, Yokohama)
3. Chaperonin-affected folding of α -lactalbumin and staphylococcal nuclease K. Kuwajima (The Univ. of Tokyo, Tokyo)
4. Structure-function analysis of the eukaryotic chaperonin containing TCP-1 (CCT) K.R. Willison (Inst. of Cancer Research, London)
5. Substrate binding domain mutants of the E.coli Hsp70, DnaK M.E. Gottesman (Columbia Univ., New York)

(2) Regulation of protein function

6. Tracking down the mechanism of stress sensing in *E. coli*. control of σ^{32} activity and stability by the DnaK system and FtsH
7. HSP70 chaperone networks and the regulation of the heat shock response
8. The functionally distinct Hsp70 of the cytosol, SSB
9. Hsp70/hsp40 chaperone activities are required for the regulation of microtubule formation in mitotic phase of *S. cerevisiae*
10. The role of ATP in hsp90 action
11. Hsp90 as a molecular chaperone

Chairpersons : E.A. Craig and I. Yahara

B. Bukau (Universität Freiburg, Freiburg)

R.I. Morimoto (Northwestern Univ., Evanston)

E.A. Craig (Univ. of Wisconsin Medical School, Madison)

K. Kohno (Nara Inst. of Science and Technology, Nara)

D. Toft (Mayo Clinic, Rochester)

I. Yahara (The Tokyo Metropolitan inst. of Medical Science, Tokyo)

Chairpersons : C. Gross and A.S. Lee

C. Gross (Univ. of California, San Francisco, San Francisco)

M. Niwa-Rosen (Univ. of California, San Francisco, San Francisco)

K. Mori (HSP Research Inst., Kyoto)

A.S. Lee (Univ. of Southern California, Los Angeles)

H. Yoshida (HSP Research Inst., Kyoto)

(3) Regulation of gene expression (I)

12. Sensing Stress in the Periplasm of *E. coli*
13. Intracellular signalling from the endoplasmic reticulum to the nucleus
14. Analysis of the unfolded protein response in *Saccharomyces cerevisiae*
15. Regulation of the stress-inducible grp78/BiP promoter: application in cancer therapy
16. ERSE : a regulatory element for ER stress response of mammalian GRP genes

(4) Early secretory pathways

17. Components and mechanisms involved in protein translocation across the endoplasmic reticulum membrane
18. Sorting of membrane proteins during dynamic membrane traffic
19. Mechanisms of BiP-assisted folding and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum
20. The role of calnexin in glycoprotein folding and quality control
21. The phenotype and rescue of calnexin knockout mouse
22. HSP47, a collagen-specific molecular chaperone regulates the modification and secretion of procollagen

Chairpersons : T.A. Rapoport and K. Nagata

T.A. Rapoport (HHMI / Harvard Medical School, Boston)

A. Nakano (RIKEN, Wako)

L.M. Hendershot (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis)

J.J. Bergeron (McGill Univ., Montreal)

M. Okabe (Osaka Univ., Osaka)

N. Hosokawa (Kyoto Univ., Kyoto)

(5) Protein Translocation and transport

23. Interaction between Sec-Y "channel" and Sec-A "motor" in protein translocation across the *E. coli* plasma membrane
24. Translocation across the inner membrane and targeting to the outer membrane of *E. coli* secretory proteins
25. Roles of cytosolic DnaJ homologues in mitochondrial protein import and protein folding in mammals
26. Binding of mitochondrial precursor proteins to the cytoplasmic domains of the import receptors Tom70 and Tom20 is determined by cytoplasmic chaperones
27. Translocation of preproteins into mitochondria
28. Preprotein translocases of the mitochondrial inner membrane

Chairpersons : W. Neupert and M. Mori

K. Ito (Kyoto Univ., Kyoto)

H. Tokuda (The Univ. of Tokyo, Tokyo)

M. Mori (Kumamoto Univ., Kumamoto)

K. Mihara (Kyushu Univ., Fukuoka)

N. Pfanner (Universität Freiburg, Freiburg)

W. Neupert (Universität München, München)

- | | |
|---|--|
| 29. Chaperone-assisted import and folding of mitochondrial proteins | T. Endo (Nagoya Univ., Nagoya) |
| (6) Protein turnover | Chairpersons : S. Gottesman and K. Tanaka |
| 30. Regulation by proteolysis:selective degradation of proteins in <i>Escherichia coli</i> | S. Gottesman (National Cancer Inst., NIH, Bethesda) |
| 31. Function of ftsH and DnaK chaperone system in stability and activity control mechanisms of σ^{32} in <i>Escherichia coli</i> | T. Ogura (Kumamoto Univ., Kumamoto) |
| 32. Endoplasmic reticulum associated protein degradation: reverse protein flow of no return | D.H. Wolf (Universität Stuttgart, Stuttgart) |
| 33. Structure and biology of proteasomes | K. Tanaka (The Tokyo Metropolitan Inst. of Medical Science, Tokyo) |
| 34. Small heat shock proteins : in search of functions during development | R.M. Tanguay (Université Laval, Ste-Foy) |
| (7) Regulation of gene expression (II) | Chairpersons : R. Kingston and M.G. Santoro |
| 35. Remodeling of chromatin directed by human heat shock factor 1 | R. Kingston (Massachusetts General hospital, Boston) |
| 36. HSF3 as a dominant regulator of the heat shock response | A. Nakai (Kyoto Univ., Kyoto) |
| 37. The heat shock response and the control of NF- κ B activity | M.G. Santoro (CNR, Roma) |
| 38. HSPs and HSF2 in mouse embryogenesis | M. Morange (Unité de Génétique Moleculaire, ENS , Paris) |
| (8) Medical aspects | Chairpersons : I.J. Benjamin and I. Brown |
| 39. Developmental and physiological effects of targeted disruption of heat shock transcription factor 1(HSP1) in mice | I.J. Benjamin (The Univ. of Texas, Dallas) |
| 40. Generation and characterization of <i>hsp70.1</i> -disruptes mice | J.S. Seo (Seoul National Univ. College of medicine, Seoul) |
| 41. Cancer immunotherapy using adjuvant-free, fusionprotein encoding <i>M. bovis</i> BCG HSP65 and HPV16 E7 | N.R. Chu (StressGen Biotechnologies Corp., Victoria) |
| 42. Heat shock protein in host parasite interaction in protozoan infection | K. Himeno (The Univ. of Tokushima, Tokushima) |
| 43. ORP150 (150 kDa oxygen regulated protein) suppresses apoptotic type of cell death induced by oxygen deprivation | S. Ogawa (Osaka Univ. Medical School, Osaka) |
| 44. Heat shock proteins in heart and brain endogenous cellular protection | R.W. Currie (Dalhousie Univ., Halifax) |
| 45. Expression of heat shock proteins during postnatal mammalian development | I. Brown (Univ. of Toronto, Toronto) |

第4回生物機械システム研究会 (1998.5.30. 主催：生体機械工学)

- | | |
|--|--|
| 1. シーツ交換機を用いる介護技術 | 葭仲 潔 (京大再生研) |
| 2. ベッド入浴介護機器 | 杉原き三生 (株式会社成健) |
| 3. ヘルスケア商品の開発戦略 | 佐倉俊児 (株式会社椿本チェーン) |
| 4. 指輪型生体情報監視システム | 中島勝巳 (新産業創造研究機構) |
| 5. 上肢障害者のためのリハビリテーションアームロボット | Dimitar Hristev Stefanov (ブルガリア科学アカデミー機械工学研究所、新産業総合研究機構) |
| 6. ERアクチュエータを用いた力覚提示システムのリハビリテーションへの応用 | 坂口正道 (阪大大学院工学研究科) |
| 7. 高齢者施設及び在宅障害者の現場ニーズから | 小嶋 公 (兵庫県総合リハビリテーションセンター総合相談室) |
| 8. 長野パラリンピックにみるエンジニアリングからのアプローチ | 中川昭夫 (兵庫県総合リハビリテーションセンター福祉のまちづくり工学研究所) |

第8回 Kyoto T Cell Conference (1998.10.8.9. 京大会館, 主催:再生免疫学)
10.8.

Session I. 胸腺とT細胞分化

1. マウス胎生期造血においてT前駆細胞はB前駆細胞に先行して発生する
2. 胸腺細胞の発達・分化におけるメロシンの機能的意義
3. Expression of IMT-1 on immature T-cell lineage
4. 胸腺腫内でのT細胞分化
5. 胸腺T細胞分化に対するサイトカインの効果
6. T細胞分化とケモカイン

座長: 鈴木 元, 湊 長博

伊川友活, 河本 宏, 大村浩一郎, 藤本真慈, 勝部好裕, 桂 義元 (京大・再生研・免疫)

岩尾睦美, 深田宗一朗, 辻川和丈, 山元 弘 (大阪大・大学院薬学研究科・細胞生理学)

Hiroyuki Kishi, Jun-Jie Tong, Atushi Muraguchi (Toyama Medical & Pharmaceutical Univ.)

藤井義敬¹, 竹内幸康², 奥村明之進³ (¹名古屋市大・医・第2外科, ²大阪大・医・第1外科)

土岐純子, 金 鉄南, 高瀬勝教, 池原 進 (関西医大・第1病理)

鈴木 元¹, 中川憲一¹, 中田有紀子¹, 岩淵和也², 澤 博文³ (¹放医研・放射線障害医療, ²北大・免疫研, ³北大・医)

Session II. T細胞選択の機構

1. T細胞レパートリー形成における自己抗原ペプチドの関与
2. 単一の抗原ペプチドによるTCRの選択性
3. コドンフレーム識別によるクローン選択の新機構
4. ペプチド性caspaseブロッカーの抗原非特異的胸腺細胞死と clonal deletion への抑制効果比較
5. ポジティブセレクションにおける生存シグナル
6. Tリンパ球のクローン選択におけるMAPキナーゼ経路の役割分担
7. CD25⁺T細胞による免疫寛容維持機構
8. CD25⁺T細胞の除去による抗腫瘍免疫応答の誘導

座長 高浜洋介, 垣生園子

福井宣規, 橋本 修, 笹月健彦 (九大・生医研・遺伝, CREST)

横須賀忠¹, 高瀬 完¹, 荒瀬 尚¹, 高橋秀美², 斉藤 隆¹ (¹千葉大・院医・遺伝子制御, ²日本医大・微生物免疫)

高浜洋介¹, 菅原剛彦¹, 富所布紗乃¹, Gabriel Gachelin², Irina Apostolou² (¹筑波大・基礎医・先端学際領域研究セ・さきがけ研究21, ²Pasteur免疫研)

豊岡和人, タイ旭光, Park Cheng Seog, 八城有美, 濱岡利之, 藤原大 (大阪大・医・バイオ研・腫瘍発生)

佐藤健人, 布村 聡, 穂積勝人, 垣生園子 (東海大・医・免疫)

菅原剛彦¹, 森口徹生², 西田栄介², 高浜洋介^{1,3} (¹筑波大・基礎医・先端学際領域研究セ・免疫, ²京大・理・生物物理, ³さきがけ研究21)

高橋武司¹, 岩田 誠², 坂口志文¹ (¹都老人研・免疫病理, ²三菱化学生命研, プロジェクト研)

清水 淳, 坂口志文 (都老人研・免疫病理)

Session III. 胸腺ストローマ

1. マウス胸腺上皮細胞のMHCクラスII拘束性抗原提示メカニズムに関する研究
2. 胸腺内における未熟胸腺細胞分化を抑制する単クローン抗体産生株の樹立
3. Isolation of cell surface markers for human dendritic cells using phage antibody display technology
4. Granzyme Dのストローマ細胞における発現と生理学的機能の解析

座長: 山元 弘

笠井道之, 水落利明 (国立感染研・細菌血液製剤部)

宇津山正典, 白石淳一, 広川勝彦 (東京医科歯科大・医・感染免疫病理)

W.T.V. Germeraad, (Department of Immunology, University Hospital Utrecht)

横井暁子, 岩井一宏, 湊 長博 (京大・医・免疫細胞生物)

Session IV. Minisymposium (1)

Construction of thymic microenvironment

1. Cross talk in thymic microenvironments: Development of thymic microenvironment in vitro is regulated by thymocytes subsets and oxygen
2. ノドマウス胸腺原基形成期におけるT系前駆細胞の局在
3. Analysis of the Wnt signal transduction pathway in thymic development

座長: 広川 勝彦

W. van Ewijk (Erasmus University Rotterdam)

糸井マナミ (明治鍼灸大・免疫微生物)

G. A. Hollander (University Children's Hospital, Basel)

10.9.

Session V. 造血とT細胞生成の転写調節

1. AGM培養系における造血細胞の発生はPEB2/CBF転写因子の量に依存する

座長: 佐竹正延

佐竹正延¹, 渡邊利雄¹, 千葉奈津子¹, 向山洋介², 原 孝彦², 宮島 篤² (¹東北大・加齢研, ²東大・分生研)

2. 胸腺細胞 positive selection における転写因子 NFATの活性化についての検討
3. T細胞の発生・分化におけるMaf群蛋白の役割
4. T細胞の特異性を決定するマスター遺伝子 Ikaros ファミリーのメンバーとその機能・組織分布
5. ブタIL-2遺伝子プロモーターの解析

SessionVI. リンパ球の活性化

1. 新しいT細胞活性化マーカー, H4分子表現に基づく胸腺T細胞サブポピュレーションの反応性の解析
2. 胸腺細胞に強発現している新しいIAP (Inhibition of Apoptosis) 遺伝子の機能
3. リンパ球に発現する膜型セマフォリン分子 (CD100/MSG) の機能解析
4. B細胞膜蛋白質CD72分子のB細胞活性化機構
5. T細胞の抗原応答におけるRap1の役割

SessionVII. NKおよびNKT細胞

1. ZAP-70ノックアウトマウスにおけるNK, NK-T細胞の分化と機能
2. CD3と鎖およびFcR γ 鎖によるNK細胞の活性化制御機構
3. LFA-1 and the YES protein tyrosine kinase are involved in T and NK cell activation via DNAM-1 receptor

SessionVIII. Minisymposium (2)

胸腺外分化T細胞の生成と抗原認識について

1. NK1.1陽性 $\gamma \delta$ 型T細胞の抗原認識機構
2. ヒト $\gamma \delta$ 型T細胞の微細抗原特異性と抗腫瘍作用の解析
3. Extrathymic development of intestinal intraepithelial CD8 $_{\alpha\alpha}^+$ T cells is blocked in gut cryptopatch-deficient mice
4. NK, NKT細胞, 及び腸管上皮内T細胞の分化/成熟におけるIRF-1の役割

SessionIX. T細胞機能発現におけるシグナル伝達の機構

1. TCRシグナル伝達における糖脂質濃縮細胞膜画分 (GEM) の役割
2. スーパー抗原(SEB)によって誘導されたアナジェーT細胞におけるシグナル伝達系の解析
3. プレTCRに会合するpTAC12のクローニング: An alternative splicing product of CD3 γ chain
4. T細胞分化におけるbHLH因子HES-1の役割

安達里子¹, 天崎吉晴², 宮武昌一郎², 岩田 誠¹ (¹三菱化学生命科学研・プロジェクト研究センター, ²東大・医科研・分制・科技団・CREST)

楊 景亮, 高橋 智, 本橋はづみ, 菅原剛彦, 高浜洋介, 山本雅之 (筑波大学・先端学際領域研究センター)

池田 通¹, 広川勝彦¹, K. Georgopoulos², B. Morgan² (¹東京医科歯科大・医・感染免疫病理, ²Cutaneous Biol. Res. Center, Massachusetts General Hospital)

佐野 肇¹, 亀山孝三², 高垣洋太郎² (北里大・医・¹耳鼻咽喉科, ²分子生物)

座長: 鐔田武志

八木淳二¹, Umberto Dianzani², 加藤秀人¹, 桂田友子¹, 岡本俊宏³, 内山竹彦¹ (¹東女医大・微生物免疫, ²Dept. Med. Sci., Univ. of Torino, ³東女医大・歯・口外)

小林弘一, 大滝雅之, 小笠原猛, 幡野雅彦, 徳久剛史 (千葉大・院医・分化制御)

武田久仁子¹, 小杉 厚², 福富紀子², 坂倉純子², 木村恵理香², 皆木康子², 安田好文¹, 濱岡利之¹ (阪大・医・¹バイオセ・腫瘍発生, ²保健学科)

安達貴弘¹, H. Flaswinkel², 矢倉英隆³, M. Reth², 鐔田武志¹ (¹東京医科歯科大・難研・免疫, ²Dept. Mol. Immunol., Biology III, Freiburg Univ., ³都神経研)

原崎正士, 塚本紀之, 岩井一宏, 服部雅一, 湊 長博 (京大・医・免疫細胞生物)

座長: 小野江和

刀祢さおり, 岩渕和也, 岩渕千雅子, 小野江和則 (北大・免疫研・病理)

荒瀬 尚¹, 末永忠広¹, 木村喜光^{1,2}, 荒瀬規子¹, 大野博司¹, 斉藤 隆¹ (¹千葉大・院医・遺伝子制御, ²三井製薬)

Akira Shibuya^{1,2}, Kazuko Shibuya¹, Lewis L. Lanier², Joseph H. Phillips² & Hiromitsu Nakauchi¹ (¹Dept. Immunol., Inst. Basic Med. Sci. Univ. Tsukuba, ²Dep. of Immunobiol., DNAX Res. Inst.)

座長: 小安重夫

西村仁志 (名大・医・病態研・生体防御)

田中義正 (東女医大・微生物免疫)

Takatoku Oida (Dept. Microbiol., Keio Univ. Sch. Med. and Dept. Appl. Biol. Chem., Univ. Tokyo)

梶木俊聡 (慶応大・医・微生物)

座長: 斉藤 隆, 中山俊憲

小杉 厚¹, 斉藤伸一郎², 野田敏司³, 安田好文², 林 文枝², 浜岡利之² (¹阪大・医・保健学, ²阪大・医・バイオセ・腫瘍発生, ³東海大・医・感染症)

木村元子^{1,2}, 中山俊憲² (¹東理大・生命研, ²千葉大・院・免疫発生)

高瀬 完, 岡崎靖史, 脇坂啓介¹, A. Shevchenko², M. Mann², 斉藤 隆 (千葉大・院医・遺伝子制御学, ¹社保城東病院・内科, ²EMBL)

富田江一¹, 服部雅一², 中村英二郎², 中西重忠³, 湊 長博², 影山龍一郎¹ (京大・¹ウイルス研・増殖抑制, ²医・免疫細胞生物, ³医・生体情報)

5. TCRを介したシグナル伝達系によるTh1/Th2細胞の分化決定機構の解析
6. Naive CD4⁺ T 細胞のサイトカイン産生及び Th1, Th2細胞への分化における Fyn の意義

山下政克¹, 久保充人², 中山俊憲³ (¹千葉大・医・分子免疫, ²東理大・生命研, ³千葉大・院・免疫発生)

田村敏生, 五十嵐脩, 成内秀雄 (東大・医科研・アレルギー)

Session X. TCR発現とT細胞分化

座長: 高垣洋太郎, 生田宏一

1. $\alpha\beta$ T細胞系列と $\gamma\delta$ T細胞系列への決定は TCR 遺伝子再構成と無関係に起こる
2. プタ RAG-1 遺伝子の cDNA の解析
3. TCR α 遺伝子再構成における V β 領域オープニングの機構
4. IL-7 レセプターによる TCR γ 遺伝子の V-J 組み換え誘導機構
5. TCR β enhancer (E β) を TCR α enhancer (E α) に置換したモデルマウスの解析

河本 宏, 藤本真慈, 大村浩一郎, 桂 義元 (京大・再生研・免疫)

初瀬洋美, 小板橋俊美, 高垣洋太郎 (北里大・医・分子生物)

藤本真慈, 桂 義元 (京大・再生研・免疫)

生田宏一, Ye Sang Kyu (京大・医・分子生物)

妹尾 誠^{1,2,3}, 竹田直樹^{1,4}, 垣生園子², 真貝洋一^{1,5} (¹日本ロシュ研・分子腫瘍, ²東海大・医・免疫, ³科技団・CREST, ⁴熊本大・動物資源開発研, ⁵京大・ウイルス研・信号伝達)

再生医科学研究所 国際シンポジウム (1998.10.20,21. 京都国際交流会館)

10.20 (火)

Opening Remarks

Dr. H. Imura (Former President of Kyoto University)

Prospectives

Dr. Y. Yamaoka (Director of the Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University)

Differentiation, Regeneration and Organogenesis (1)

Chairman: Dr. Y. Katsura

"Transplantation of lymphoid precursors"

Dr. G. J. Spangrude (Department of Oncological Sciences and Medicine, University of Utah School of Medicine, USA)

"Essential function of a chemokine SDF-1/PBSF in development"

Dr. T. Nagasawa (Research Institute, Osaka Medical Center for Maternal and Child Health, Japan)

Differentiation, Regeneration and Organogenesis (2)

Chairman: Dr. Y. Sasai

"Regulation of vascular invasion into cartilage during endochondral bone formation"

Dr. Y. Hiraki (Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Japan)

"Segregation and fate of neural crest-derived sublineage"

Dr. J. Weston (Institute for Neuroscience, University of Oregon, USA)

"Roles of Metalloprotease-disintegrins (ADAMs) in morphogenesis"

Dr. A. Fujisawa-Sehara (Department of Cell Biology, The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan)

Keynote Lecture

"Tissue Engineering in Kyoto"

Dr. Y. Ikada (Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Japan)

10.21 (水)

Tissue Engineering (1)

Chairman: Dr. Y. Shimizu

"Regeneration of the periodontium and emdogain"

Dr. L. Hammarstrom (Center for Oral Biology, Karolinska Institute, Sweden)

"Manipulation and exploiting interactions with adhesion proteins in wound healing"

Dr. J. A. Hubbell (Institute for Biomedical Engineering and Department of Materials, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich and University of Zurich, Switzerland)

Tissue Engineering (2)

Chairman: Dr. S. Tsutsumi

"Cardiovascular tissue engineering"

Dr. T. Matsuda (Faculty of Medicine, Kyushu University, Japan)

"Mechanical stimuli on bone remodeling"

Dr. D. B. Burr (Department of Anatomy and Orthopedic Surgery, Biomechanics and Biomaterials Research Center, Indiana University school of Medicine, USA)

"Micromachine and robotics for biomedicine"

Dr. K. Ikuta (Department of Micro System Engineering, School of Engineering, Nagoya University, Japan)

Medical Application (1)

Chairman: Dr. M. Oka

"Mosaicoplasty for osteo-chondral defects"

Dr. Y. Matsusue (Department of Orthopedic Surgery, Kyoto University, Japan)

"The effects of mechanical loading on articular cartilage"	Dr. D. Lee (University College London Medical School, Institute of Orthopaedics, UK)
"Repair of partial-thickness defects in articular cartilage"	Dr. EB. Hunziker (M. E. Muller Institute, University of Bern, Switzerland)
Medical Application (2)	Chairman: Dr. K. Inoue
"Variables governing success of bioartificial livers"	Dr. L. M. Reid (Program in Molecular Biology and Biotechnology, School of Medicine, North Carolina University, USA)
"Clinical islet transplantation at Giessen Transplant Center and worldwide current achievements and perspectives"	Dr. M. D. Brendel (Third Internal Medicine, Giessen University, Germany)
Closing Remarks	Dr. K. Ikeuchi (Secretary General)

5. 協議員・教職員名簿

◆ 京都大学再生医科学研究所協議員 ◆

竹 市 雅 俊 (京都大学大学院理学研究科教授)
中 尾 一 和 (京都大学大学院医学研究科教授)
西 川 伸 一 (京都大学大学院医学研究科教授)
升 田 利史郎 (京都大学大学院工学研究科教授)
荒 木 光 彦 (京都大学大学院工学研究科教授)

◆ 京都大学再生医科学研究所職員 (平成11年3月1日現在) ◆

所 長 山 岡 義 生

■ 生体機能学研究部門 ■

〈細胞機能調節学分野〉

教授：永田和宏 助手：中井 彰，細川暢子 講師(非常勤)：中野明彦，二宮善文 技官：島田道子
非常勤研究員：田辺真佐子 事務補佐員：上田玉美

〈体微細構造学分野〉

教授：鈴木康弘 講師：平芳一法 講師(非常勤)：花田敬吾 技官：小岸久美子

〈生体機能調節学分野〉

教授：坂口志文 助教授：大井元晴 講師(非常勤)：加藤幹夫，加藤達治 技能補佐員：石田嘉子

〈シミュレーション医工学分野〉

教授：堤 定美 助教授：玄 丞然 講師(非常勤)：南部敏之 非常勤研究員：彭 春岩，中島直喜
教務補佐員：吉田宏昭，太田 信 事務補佐員：上村幸代，布施晴香

〈生体再建学分野(客員)〉

教授：矢原一郎 助教授(併)：畑 隆一郎

■ 生体組織工学研究部門 ■

〈生体分子設計学分野〉

教授：開 祐司 助教授：宿南知佐

〈生体材料学分野〉

教授：筏 義人 講師(非常勤)：林 壽郎，宇山良公，内田恵美子，尾形 栄 事務補佐員：鈴木義子，
伊吹祐子

〈組織修復材料学分野〉

教授：岩田博夫 助教授：田畑泰彦

〈生体物性学分野（客員）〉

教授：岡 隆宏

■ 再生統御学研究部門 ■

〈発生分化研究分野〉

教授(併)：中辻憲夫

〈再生誘導研究分野〉

教授：笹井芳樹 助教授：細川昌則 助手：河崎洋志 講師(非常勤)：馬場満男，北戸春雄，樋口京一
非常勤研究員：藤澤裕美 研究支援推進員：松田園子，渡辺知子 技術補佐員：片山由紀子
技能補佐員：池田容子 事務補佐員：湯浅貴子

〈再生増殖制御学分野〉

助教授：芝本雄太 講師(非常勤)：早淵尚文 技官：今井保代

〈再生免疫学分野〉

教授：桂 義元 助教授：喜納辰夫 助手：藤本真慈 講師(非常勤)：佐渡敏彦，高沖宗夫，河本宏
技官：高沖悠子 技能補佐員：中川澄江

■ 生体システム医工学研究部門 ■

〈医用システム工学分野〉

助教授：富田直秀 リサーチアソシエイト：大橋美奈子

〈生体機械工学分野〉

教授：池内 健 助手：都賀谷紀宏 事務補佐員：林 宏美

〈生体システム制御学〉

助教授：和田洋巳 助手：越久仁敬 技官：本間トキエ 事務補佐員：山本恵子

〈再生医工学分野(外国人客員)〉

教授：Oleg N.Tretinnikov

■ 再生医学応用研究部門 ■

〈組織再生応用分野〉

教授：岡 正典 助教授：戸口田淳也 講師(非常勤)：速水 尚 技術補佐員：田中美佳 事務補佐員：安田尚代

〈器官形成応用分野〉

教授：井上一知 助教授：宮本正章 講師(非常勤)：塚田敬義，野澤真澄，近藤隆彦 非常勤研究員：Tun Aung 事務補佐員：安田美保

〈臓器再建応用分野〉

教授：清水慶彦 助教授：中村達雄 講師(非常勤)：早川克己 リサーチアソシエイト：大西克則，
秋山治彦 技術補佐員：藤高実江子 技能補佐員：塚本里加子 事務補佐員：矢延聡枝

■ 附属再生実験動物施設 ■

施設長事務取扱(兼)：山岡義生 助教授：前田道之 講師(非常勤)：岩倉洋一郎 技官：出口央士
研究支援推進員：安岡倉一，岸本好子，人見博子，高橋一郎 技能補佐員：山尾勝美，古卿智英，中野
孝

〈電子顕微鏡室〉

技官：増田 稔

■ 事務部 ■

事務 長：松本 功
庶務掛 長：井上清史 主任：長谷川やよい 事務官：野田航多 事務補佐員：里本 結
研究協力掛長：大谷敏美 主任：及川 厚 事務官：幸 俊烈 事務補佐員：中瀬安子，能田直子
会計掛 長：市原稔三 主任：松本正典，野村真由美 事務官：戸嶋充雄 事務補佐員：三上素子

Annual Report of the Institute for Frontier Medical Sciences
Kyoto University 1998

京都大学再生医科学研究所年報 1998

1999年3月20日 印刷 1999年3月30日 発行

発行 京都大学再生医科学研究所

京都市左京区聖護院川原町53 〒606-8507

印刷 (有) 津田印刷
